

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

Dissertation

Einfluß der Laserstrahlformung auf Hornhautprofil und Oberflächenrauheit bei der photorefraktiven Keratektomie mit dem 193 nm Excimer Laser

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Bert Müller
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. Chr. Hartmann
 2. Prof. Dr. D. T. Pham
 3. Prof. Dr. G. Duncker

Datum der Promotion: 14.01.2002

Eidesstattliche Erklärung:

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift:

“Einfluß der Laserstrahlformung auf Hornhautprofil und Oberflächenrauheit bei der photorefraktiven Keratektomie mit dem 193 nm Excimer Laser”

selbständig angefertigt habe, die Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer oder eigener Arbeiten darstellt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden. Ich habe und hatte bisher kein Promotionsverfahren an anderen Stellen beantragt.

Berlin, den 14. Januar 2002

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. Chr. Hartmann, Direktor der Augenklinik der Charité der Humboldt Universität zu Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. Goetze danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit. Den Mitarbeitern des Institutes für Kristallzüchtung danke ich für die gute Zusammenarbeit. Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Veterinärarnamtes der Schorfheider Fleischwerke Plumrose Eberswalde ohne deren Hilfe die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Außerdem danke ich ganz herzlich meiner lieben Frau, meinen Eltern und Freunden. Es war mir eine große Hilfe, daß sie immer ein offenes Ohr für die anstehenden Probleme hatten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Excimer Laser PRK zur Korrektur der geringen bis moderaten Myopie wird als präzises Verfahren der refraktiven Chirurgie angesehen und weltweit angewandt. Die Genauigkeit der PRK nimmt jedoch mit steigender Korrektur ab. Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, den Einfluß unterschiedlicher Laserstrahlapplikations- und -formungssysteme auf die korneale Oberflächenstruktur, das Hornhautprofil und die Zielrefraktion zu untersuchen.

Materialien und Methoden: Es wurden mit dem Meditec Mel 60 und dem Schwind Keratom, zwei Excimer Laser der Wellenlänge 193 nm, an jeweils 10 enukleierten Schweinehornhäuten eine PRK mit einer Zielkorrektur von -3, -6, -9 D mit einem Ablationsdurchmesser von 6 mm (5mm -9D) durchgeführt, ein Silikonabdruck von der Hornhautoberfläche angefertigt und mit einem dynamisch fokussierenden Topometrie System UBM Microfocus vermessen. Hornhautradius, Brechkraft der stromalen Oberfläche, Profilabweichungen von der idealen sphärischen Form sowie Rauheitsparameter der verschiedenen Zonen wurden ermittelt.

Ergebnisse: Epithelfreie Hornhäute besitzen ein sphärisches Profil. Der Meditec Mel60 Laser erzielte nach PRK von -3, -6 und -9 D sphärische Profile mit einer durchschnittlichen Refraktionsänderung von -3.4, -6.7 und -8.7 D. Das Schwind Keratom erzeugte eine mittlere Refraktionsänderung von -3.5, -5.8 und 8.4 D, wobei das korneale Ablationsprofil in allen Korrekturgruppen erhebliche Profilabweichungen in Form von zentralen Profilkuppen aufwies. Die durchschnittliche Höhe der zentralen Profilkuppen betrug nach der -3 D PRK 7.39 (± 0.34) μm und stieg auf 16.31 (± 1.06) μm bzw. 15.06 (± 0.96) μm in der -6 und in der -9 D Serie. Die Relation zwischen der Profilkuppenhöhe und der Abtragtiefe lag zwischen 21 - 25% und konnte durch eine Anti-Central-Island Programm (ACI 100%) nur um 4% auf 18-20 % der Abtragtiefe reduziert werden. Die stromale Oberfläche der unbehandelten, epithelfreien Kontrollgruppe hat eine glatte, homogene Struktur. Die Rauheit der stromalen Oberfläche nach Ablation mit dem Meditec Laser war um 50 % stärker ausgeprägt als beim Schwind Keratom.

Diskussion: Die Beschaffenheit der stromalen Oberfläche nach der Excimer Laser PRK zur Korrektur der Myopie, wird durch die Rauheitsparameter quantitativ beschrieben und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen den Lasersystemen. Die Rauheit ist positiv mit der Ablationstiefe und dem Ablationsdurchmesser korreliert. Je höher eine myope Korrektur angestrebt wird, desto rauher ist die stromale Oberfläche und damit das Risiko der Entwicklung einer epithelialen Hyperplasie und subepithelialer Trübungen, die im Zusammenhang mit den klinisch beobachteten Phänomenen der myopen Regression, der Abnahme der Kontrastsehschärfe, dem Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe und monokularer Doppelbilder stehen. Ob der Unterschied der Rauheit von durchschnittlich 50% sich in der Inzidenz der klinischen Komplikationen widerspiegelt, können nur vergleichende Studien belegen. Die Vorhersagbarkeit des refraktiven Ergebnisses ist mit dem Meditec MEL 60 Laser besser einzuschätzen als das Ablationsprofil des Schwind Keratoms.

Schlagworte: Myopie, PRK, Hornhautprofil, Excimer Laser

Influence of Beam Delivery and Beam Shaping System to the Corneal Profile and Surface Roughness after Myopic 193 nm Excimer Laser PRK

Purpose: To evaluate the predictability of refractive outcome, sphericity of corneal profiles and surface roughness parameters after myopic PRK with different, commercially available excimer laser beam delivery and beam shaping systems.

Materials and Methods: Myopic Excimer Laser PRK of -3, -6 and -9 D in 6mm ablation zone (5 mm in -9 D) on performed on porcine eyes was performed with the Aesculap Meditec Mel 60, a slit scanning Laser and the Schwind Keratom I, a broad area laser with band mask beam shaping. A silicone replica was obtained to conserve the corneal profile and measured with a dynamic focusing topometry system (UBM Microfocus) to obtain radius, corrected corneal refraction and corneal surface roughness parameters.

Results: Untreated corneas of the control group displayed spherical profiles. PRK of intended -3, -6 and -9 D correction with the slit scanning Aesculap Meditec Mel60 excimer laser achieved a refractive change of an average -3.4, -6.7 and -8.7 D respectively without major profile deviations. PRK with the Schwind Keratom, a broad area beam excimer laser resulted a refractive change of -3.5, -5.8 and -8.4 D respectively. The Ablation created considerable central profile deviations representing central islands of 7.39 (± 0.34) μm after -3 D, 16.31 (± 1.06) μm and 15.06 (± 0.96) μm height after - 6 and -9 D PRK, respectively. Mean central island height was 21 - 25% of ablation depth and was reduced by anti-central-island-program to 18-20 % of ablation depth. Stromal surface roughness increased with ablation depth and was significantly rougher after scanning beam ablation compared to broad area ablation.

Conclusions: Profile deviations increase with higher corrections and lessen the predictability of the refractive results. The Aesculap Meditec MEL60 Slit scanning system creates predictable spherical corneal profiles. The Schwind Keratom broad area laser create with band mask beam shaping central islands increasing with higher corrections. The application of an Anti-Central-Island Program does not eliminate the central profile elevations sufficiently. Stromal surface was rougher after scanning beam compared to broad area beam ablation.

Keywords: myopia, PRK, corneal profiles, excimer laser

- Abkürzungsverzeichnis

ACI	Anti Central Island
ArF	Argonfluorid
CO₂	Kohlendioxid
D	Durchmesser
D	Dioptrien
DIN	Deutsche Industrienorm
EV	Elektronenvolt
Hg	Quecksilber
Hz	Hertz
IOD	intraokularer Druck
H	Höhe
J	Joule
K	Kelvin
LASIK	In Situ Laser Keratomileusis
LTK	Laserthermokeratoplastik
Nd:YAG	Neodym:Yttrium Argon Granat
PMMA	Polymethylenmethacrylat
Ra	arithmetischer Mittenrauwert
PRK	Photorefraktive Keratektomie
RK	Radiäre Keratektomie
Rp	Profilkuppenhöhe
Rt	Profiltaltiefe
Ry	Gesamtprofilhöhe
Rz	Zehnpunkthöhe
SD	Standardabweichung
T	Abtragtiefe

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	9
1.1	Dioptrischer Apparat und Fehlsichtigkeit	9
1.2	Verfahren der refraktiven Chirurgie	9
1.3	Photorefraktive Keratektomie der Myopie	12
1.4	193 nm - Excimer Laser	14
1.5	Laserstrahlführung und Laserstrahlformung	15
1.6	Ablative Photodekomposition	16
2	<i>Begründung des Themas</i>	19
3	<i>Material und Methoden</i>	21
3.1	Excimer Laser	21
3.2	Versuchsaufbau	23
3.3	Silikonabdruck	26
3.4	Infrarotphasenkontrastmikroskopie	27
3.5	UBM Microfocus - Meßgerät	28
3.6	Hornhautradius und Hornhautprofil	31
3.7	Rauheitsparameter	34
3.8	Auswertung und Statistik	38
4	<i>Ergebnisse</i>	39
4.1	Änderung der kornealen Brechkraft	39
4.2	Hornhautprofil	43
4.3	Oberflächenrauheit	51
5	<i>Diskussion</i>	60
5.1	Abtragung von Hornhautgewebe	60
5.2	Kalibration des Lasers	60
5.3	Bestimmung des Hornhautprofils	61
5.4	Refraktionsänderung	63
5.5	Zentrale Profilunregelmäßigkeiten („Central Islands“)	64
5.6	Beurteilung der Oberflächenrauheit	69
5.7	Beeinflussung der Oberflächenrauheit	71
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	77
7	<i>Lebenslauf</i>	83

1 Einleitung

1.1 Dioptrischer Apparat und Fehlsichtigkeit

Das dioptrische System des menschlichen Auges besteht aus drei funktionellen Komponenten, der Brechkraft der Hornhaut, der Linse und der Achsenlänge. Die Hornhaut trägt mit durchschnittlich 43 Dioptrien [D], den Hauptanteil zur Gesamtbrechkraft von durchschnittlich 60 Dioptrien bei [75]. Dabei werden bei einem normalsichtigen, emmetropen Auge aus dem Unendlichen kommende Lichtstrahlen auf die Netzhaut fokussiert. Abweichungen von der Emmetropie werden als Fehlsichtigkeiten bezeichnet, wobei die Myopie, mit einer Prävalenz von 25% die häufigste Form der Fehlsichtigkeiten in den industrialisierten Staaten darstellt [101]. Bei der Myopie ist die Brechkraft der Hornhaut im Verhältnis zur Achsenlänge zu groß, so dass Lichtstrahlen, die aus dem Unendlichen kommen, vor der Netzhaut fokussiert werden. Die Korrektur erfolgt entweder durch Vorschalten einer Zerstreuungslinse oder einer Kontaktlinse mit größerem Krümmungsradius. Im Gegensatz zur Myopie, ist bei der Hyperopie die Brechkraft der Hornhaut im Vergleich zur Achsenlänge zu schwach, so dass aus dem Unendlichen kommende Lichtstrahlen hinter der Netzhaut entstehen. Durch zusätzliche Akkomodation der eigenen Linse kann die Hyperopie z.T. kompensiert werden. Daher ist bei geringen bis moderaten Hyperopien das Sehen in der Ferne wenig bzw. nicht beeinflusst und der Leidensdruck im Vergleich zur Myopie weniger ausgeprägt. Der astigmatische Abbildungsfehler wird durch unterschiedliche Krümmungsradien in den verschiedenen Achsen der Hornhaut und Linse hervorgerufen und kann mit zylindrischen Gläsern oder einer Kontaktlinse korrigiert werden.

1.2 Verfahren der refraktiven Chirurgie

In den letzten 30 Jahren haben chirurgische Eingriffe am dioptrischen Apparat, insbesondere an der Hornhaut an Bedeutung gewonnen. Das Ziel besteht darin, eine Fehlsichtigkeit ganz oder teilweise auszugleichen, um eine weitgehende Unabhängigkeit von Brillen oder Kontaktlinsen zu erreichen, ohne die Sehschärfe zu beeinträchtigen. Es handelt sich hierbei um funktionelle Eingriffe, die im Gegensatz zur Brille und Kontaktlinse, zum größten Teil irreversibel sind. Im Allgemeinen kann die Brechkraft des Auges durch Manipulation an den vorderen

und hinteren Hornhautradien, durch Extraktion der klaren Linse ohne bzw. mit Implantation einer Intraokularlinse, sowie durch Implantation intraokularer Linsen in phake Augen beeinflusst werden. Im folgenden werden die verschiedenen Verfahren kurz skizziert. Sato beschrieb erstmals in den 30er Jahren die Methode der radiären Keratotomie (RK) zur Korrektur der Myopie und des Astigmatismus [83]. Diese Technik wurde von Fjodorow in den 70er Jahren weiterentwickelt [83]. Dabei werden in der peripheren Hornhaut radiäre Inzisionen angelegt, die das Hornhautgewölbe abflachen, d.h. den vorderen und hinteren Hornhautradius vergrößern und somit die Brechkraft senken. In Folge des Eingriffs in die korneale Architektur verliert die Hornhaut an Stabilität, so dass die Refraktion einer großen Schwankungsbreite unterliegen kann. Progressive Hyperopisierungen und z.T. erhebliche tageszeitliche Schwankungen der Brechkraft sind beschrieben worden. Angesichts der schweren Vorhersagbarkeit der Refraktionsschwankungen und der erhöhten Vulnerabilität gegenüber äußeren Einflüssen sollte dieses Verfahren daher nicht mehr angewendet werden [8, 72, 88, 113]. Im Gegensatz zur radiären Keratotomie (RK) ist das Verfahren der astigmatischen Keratotomie ein wissenschaftlich anerkanntes Verfahren, bei dem Inzisionen senkrecht zum Meridian der stärksten Hornhautkrümmung angelegt werden, um den Astigmatismus durch eine lokalisierte Entspannung der Struktur zu korrigieren [28, 35]. Mitte der 80er Jahre wurde die photorefraktive Keratektomie (PRK) mit dem 193 nm Excimer Laser zur Korrektur der Myopie und des Astigmatismus in die Klinik eingeführt [55, 106, 108]. Dabei wird die Hornhaut durch den Abtrag einer „stromalen Kontaktlinse“ abgeflacht und die Brechkraft verringert. Die PRK zur Korrektur der geringen bis moderaten Myopie (bis -6 Dioptrien) stellt das Verfahren mit der höchsten Präzision und Langzeitstabilität dar. Dagegen ist die Korrektur der höheren Myopien (> -6 Dioptrien) mit einer deutlichen Abnahme der Präzision und Langzeitstabilität verbunden, weil mit steigender Abtragtiefe verstärkt Wundheilungsvorgänge initiiert werden [9, 15, 27, 38, 48, 51, 52, 63, 64, 74]. In den 60er Jahren legten Barraquer und Mitarbeiter mit der Entwicklung des ersten Mikrokeratoms und der Entwicklung der Technik der Keratomileusis und Epikeratophakie den Grundstein für die heute weit verbreitete Methode der LASIK (Laser in situ Keratomileusis). Dabei erfolgt der stromale Gewebeabtrag nicht mehr subepithelial wie bei der PRK, sondern tiefer intrastromal, so dass

Wundheilungsvorgänge reduziert werden und höhere Korrekturen der Myopie möglich sind [104]. Auf die Methode der Ablation bei der PRK und LASIK wird weiter unten genauer eingegangen. Durch Photoablation mit dem infraroten Erbium:YAG Festkörperlaser kann in Anlehnung an die Ablation mit dem ArF-Excimer Laser ebenfalls stromales Gewebe abgetragen werden, doch liegt die thermische Schädigung und die rauhe stromale Oberfläche um eine Größenordnung höher als bei der Excimer Laser Ablation. Dadurch werden sowohl verstärkt Wundheilungsmechanismen initiiert, die die korneale Transparenz beeinträchtigen, als auch ungünstige optische Abbildungseigenschaften, w. z. B. sphärische Aberration, erzeugt, so dass dieses Verfahren der Excimer PRK unterlegen ist [75, 97]. Bei der Laserthermokeratoplastik (LTK), einem Verfahren zur Korrektur der Hyperopie, werden mit dem infraroten Holmium:YAG-Laser ($\lambda=2,1 \mu\text{m}$) zirkulär tiefe stromale Narben in der peripheren Hornhaut induziert, die durch Schrumpfung den Radius verkleinern sollen. An Stelle des Festkörper-Holmium-Lasers können die stromalen Koagulationen sehr präzise mit dem Dioden-Laser appliziert werden. Die Einschätzung der Wirksamkeit der LTK ist z. Z. Gegenstand der klinischen Forschung [34, 96, 109]. Tab. 1 gibt einen Überblick über die in der Ophthalmologie und der refraktiven Chirurgie angewendeten Laser mit den entsprechenden Lasereffekten. Die Implantation intracornealer Ringe zur Korrektur geringer Myopien, wird gegenwärtig untersucht und kann nicht als wissenschaftlich anerkanntes Verfahren angesehen werden [42]. Der Austausch der klaren Linse gegen eine intraokulare Kunstlinse beruht auf der Technik der modernen Kataraktchirurgie. Sie geht mit dem Verlust der Akkommodationsfähigkeit einher und birgt die Risiken der Kataraktoperation, insbesondere der Pseudophakieablatio in sich. Die Implantation intraokularer Linsen in phake Augen stellt derzeit ein experimentelles Verfahren dar, das im Vergleich zu allen anderen Eingriffen, reversibel sein soll [46].

Spektrum	Infrarot	Sichtbar	Ultraviolett
Laser	10.6µm CO ₂ 2.94µm Erbium:YAG 2.1µm Holmium:YAG 1.87 µm Dioden Laser 1.064µm Nd:YAG	647.1nm Krypton 577.0-633.0nm Farbstoff 532.0nm frequenzgedoppelter Nd:YAG 514.5nm Argon grün 488.0nm Argon blaugrün	193-351nm Excimer
Lasereffekt	Photoevaporation Photodisruption	Photokoagulation	Ablative Photodekomposition

Tab. 1: Spektrum der in der Augenheilkunde angewendeten Laser und deren Gewebewechselwirkungen

1.3 Photorefraktive Keratektomie der Myopie

Im Folgenden soll die photorefraktive Keratektomie mit dem Excimer Laser zur Korrektur der Myopie näher erläutert werden. Mit dem Excimer Laser der Wellenlänge 193 nm steht ein präzises Instrument zur Verfügung, mit dem korneales Stroma in der optischen Zone der Hornhaut abgetragen und der vordere Krümmungsradius der Hornhaut präzise im Vergleich zu den oben angeführten Methoden verändert werden kann [101] (Gleichung 1 - Brechkraft einer Linse). Munnerlyn et al. [76] leitete die Berechnungsgrundlage aus der Kontaktlinsenanpassung her (Gleichung 2).

$$D = \frac{\Delta n}{Radius} \quad (1)$$

$$\Delta D = \frac{T}{d^2} \quad (2)$$

mit ΔD = Brechkraftänderung in Dioptrien, Δn = Differenz der Brechungsindizes, T = Ablationstiefe in µm, d = Durchmesser der Ablationszone in mm.

Diese Beziehungen werden ausführlich im Kapitel 3.6 erläutert. Die angestrebte Korrektur ist direkt von der Ablationstiefe und indirekt vom Quadrat des Durchmessers der Ablationszone abhängig. D.h. je höher korrigiert werden soll, desto tiefer muß im optischen Zentrum abgetragen werden. Mit steigender Ablationstiefe nehmen die epithelialen und stromalen Wundheilungsreaktionen zu und beeinflussen das refraktive Ergebnis, seine Stabilität und die optische Transparenz der Hornhaut [68, 97]. Der Ablationsdurchmesser ist ebenfalls nur begrenzt variabel, um Ablationstiefe einzusparen. Klinische Studien zeigten, dass störende monokulare Doppelbilder bei kleineren Durchmessern als 5 mm auftreten [19, 23]. Sie verstärken sich insbesondere in Mydriasis in der Dämmerung und werden durch die sphärische Aberration erklärt. Insofern liegt die Grenze einer präzise vorhersagbaren, stabilen Korrektur der Myopie ohne wesentliche Wundheilungskomplikationen bei -6 D. Die Inzidenz subepithelialer Trübungen nach PRK liegt durchschnittlich bei 3 – 11% wobei 10-40% nach höherer Korrektur auftreten [56]. Bei der LASIK erfolgt nach der Präparation einer etwa 130 µm dicken oberflächenparallelen Hornhautlamelle mit dem Mikrokeratom die PRK direkt in das stromale Bett. Der Vorteil gegenüber der PRK liegt in der Umgehung epithelialer und stromaler Wundheilungsreaktionen, um höhere Myopien bis -15 D zu korrigieren. Der limitierende Faktor dieser Technik besteht in der verbleibenden stromalen Dicke von mindestens 250 µm. Durch Ablation darüber hinaus wird die Biomechanik nachhaltig gestört. Das Risiko der Entstehung einer iatrogenen Keratektasie, die ggf. eine Keratoplastik erfordert, steigt [93]. Demnach kann nach Präparation einer 130 µm Lamelle und verbleibender Restdicke von 250 µm bei einer durchschnittlichen Gesamtdicke der Hornhaut von 500 µm maximal 120 µm abgetragen werden. Das entspricht einer Korrektur von -10 Dioptrien bei einem Ablationsdurchmesser von 6 mm oder -15 Dioptrien mit einer optischen Zone von 5 mm [76] (Tabelle 2). Großen prospektiven Studien zu Folge waren 60 bis 88 % der mittels PRK korrigierten moderaten Myopien bis - 6 D, unabhängig vom Lasersystem (VISX, Summit, Technolas, Aesculap), noch nach 36 Monaten emmetrop, mit einer Toleranz von ± 1 D. 83 % hatten eine unkorrigierte Sehschärfe von 0.5 oder besser, dagegen erreichten höhergradig korrigierte Myopien nur bis zu 50% nach 6 und nur 42% nach 12 Monaten die Emmetropie mit einer Toleranz von ± 1 D [9, 15, 38, 48, 51, 52, 63, 69, 71].

	Korrektur	d = 5 mm	d = 6 mm
PRK	-2 D	-17 μm	-24 μm
	-4 D	-33 μm	-48 μm
	-6 D	-50 μm	-72 μm
	-8 D	-67 μm	-96 μm
LASIK	-10 D	-83 μm	-120 μm
	-12 D	-100 μm	-144 μm
	-14 D	-117 μm	-168 μm
	-15 D	-125 μm	-180 μm
	-20 D	-167 μm	-240 μm

Tab. 2: Stromale Ablationstiefe [μm] in Abhängigkeit der Korrektur [D] und des Ablationsdurchmesser [mm] für die PRK und LASIK mit dem Excimer Laser bei gleicher Abtragsrate

1.4 193 nm - Excimer Laser

Seit Beginn der 90er Jahre wird der Argon-Fluorid-Excimer-Laser der Wellenlänge 193 nm in der refraktiven Hornhautchirurgie eingesetzt. Der Begriff Excimer (**Excited Dimer**) leitet sich aus dem Prinzip der Laserentstehung her, bei dem zwei Moleküle durch einen Spannungsimpuls angeregt werden und eine metastabile, energiereiche Verbindung, ein Dimer bilden. Das aktive Medium des Lasers besteht aus einem Edelgas-Halogen-Gemisch, dessen Zusammensetzung über die Wellenlänge der emittierten Photonen im ultravioletten Spektrum entscheidet (Tab. 3). Das aktive Medium des Excimer Lasers der Wellenlänge 193 nm setzt sich aus 0.5 bis 12% Argon und 0.5% Fluor zusammen. Im Grundzustand liegen beide Elemente getrennt voneinander vor. Ein elektrischer Impuls, dessen Energie über ein Helium-Neon-Puffergas vermittelt wird, regt die Moleküle des aktiven Mediums zur Bildung einer Population energiereicher, metastabiler Dimere an. Der energetische Betrag, der für ca. 10 ns in den Dimeren gespeichert wird, richtet sich nach dem intermolekularem Abstand und folgt einer hyperbolischen Funktion. Die Dimere setzen beim Zerfall Photonen aus dem ultravioletten Spektrum frei, die über Spiegelsysteme der Resonanzkammer synchronisiert werden. Aus der spektralen

Zusammensetzung der Photonenpopulation lassen sich auch Energieschwankungen zwischen den Impulsserien erklären [50, 56, 107, 112].

Argonfluorid	193 nm	Kryptonfluorid	249 nm
Kryptonchlorid	222 nm	Xenonchlorid	305 nm
Xenonfluorid	351 nm		

Tab. 3 Edelgas-Halogen-Gemische von Excimer Lasern und die Wellenlänge emittierter Photonen [107]

1.5 Laserstrahlführung und Laserstrahlformung

Aus der Resonanzkammer tritt ein großflächiger und zum Teil divergierender Laserstrahl aus, der über Linsen-Prismen-Spiegelsysteme spezifisch geformt und über ein Operationsmikroskop auf die Hornhaut geleitet wird. Vor jeder Behandlung wird die Impulsintensität durch Perforation von Metall- oder Gelatinefolien definierter Dicke überprüft und mit internen Joulemetern verglichen. Gotssch et al. beschrieben eine Methode, die sich an der Darstellung von Falschfarben an der Hornhauttopographie orientiert um Impulsenergieverteilungen darzustellen [36]. Integrierte Laserstrahlhomogenisatoren, w. z. B. eine rotierende Prismenplatte beim Schwind Keratom, können Schwankungen innerhalb des Querschnittes korrigieren. Die Applikation des Laserstrahles auf die Hornhaut kann, wie beim Schwind Keratom oder beim VISX 20/20 Laser, mit Impulsen der Größe der gesamten optischen Zone erfolgen. Andere Systeme (Meditec, Technolas) verwenden kleinflächige Laserimpulse, die nach einem computergesteuerten Algorithmus als spaltförmige oder kleinflächige Impulse die Hornhautoberfläche abtasten. Um eine der angestrebten Hornhautprofiländerung entsprechende Impulsverteilung über der optischen Zone zu gewährleisten, werden Laserstrahlformungssysteme verwendet. Die Verteilung kann mechanisch durch eingebaute oder limbusaufgesetzte Irisblenden, Lochblenden, fraktale oder ablatierbare Masken gesteuert werden. Andere Systeme hingegen, favorisieren eine optische Formung durch Sammel- und Streuungslinsen, die den Strahl zentral fokussieren (Myopie) oder defokussieren (Hyperopie) [31, 40, 41, 70, 77, 91, 100].

1.6 Ablative Photodekomposition

Die Wechselwirkung des Excimer Lasers mit biologischem Gewebe ist abhängig von der Wellenlänge. Sie wird als ablative Photodekomposition bezeichnet und unterscheidet sich von den Effekten anderer, in der Ophthalmologie eingesetzten Laser, durch seinen präzisen Abtrag, ohne angrenzendes Gewebe zu schädigen [106, 107, 108] (Tab. 1). Die vom ArF-Excimer Laser emittierten Photonen der Wellenlänge 193 nm besitzen eine definierte Energie von 6.4 eV [50, 112]. Die sehr energiereichen Photonen werden von den oberflächlichsten Schichten des kornealen Stromas absorbiert, so dass ein hoher Energiebetrag auf ein kleines Volumen trifft. Das korneale Stroma besteht zu 78% aus Wasser und 20% aus Protein, mit dem Hauptbestandteil Kollagen [2]. Nach Absorption der Energie der Photonen kommt es zu Brüchen der kovalenten Bindungen. Da der Energiebetrag eines einzelnen Photons den für den Bindungsbruch notwendigen Betrag übersteigt, wird der verbleibende Anteil in kinetische und thermische Energie transformiert. Die Fragmente expandieren wegen ihres, im Vergleich zum gebundenen Zustand, größeren Volumens und werden durch den Energieüberschuß beschleunigt [82, 112]. Es entsteht eine Druckwelle, die sich allseitig, d.h. in der Luft und im kornealen Stroma ausbreitet. Photographien mit lasergepulsten Kameras verdeutlichen die Dynamik der Ablation [49, 58, 78, 102]. Die Volumenexpansion tritt durchschnittlich 5-15 ns nach Eintreffen der Photonen auf [58, 102]. In diesem Intervall muß die eigentliche Energieabsorption und der Bruch intramolekularer Bindungen erfolgen. Die Fragmente werden bis zu 400 m/s beschleunigt, bremsen in einer Höhe von ca. 2 - 4 mm über dem Hornhautscheitel ab und verwirbeln [82]. In Folge der Druck- und Temperaturgradienten entsteht eine thermodynamische Zirkulation, in deren Verlauf auch Spaltprodukte der Peripherie im Zentrum akkumulieren und sich niederschlagen können. Weiterhin werden Wassertröpfchen aus der stromalen Struktur gelöst. Srinivasan et al. berechneten, dass die verbleibende Energie der Photonen und die sehr kurze Expositionszeit nicht ausreichen, die Hornhaut zu erhitzen und angrenzendes Gewebe durch Wärmeleitung zu denaturieren [102]. Arbeiten von Bende et al. testeten den Einfluß von Ablationsfrequenz und Impulsintensität auf die Entstehung von Temperaturgradienten und konnten am biologischen Modell nur einen Temperaturanstieg von 10 K nachweisen, wobei Temperaturgradienten bis zu 60 K

an PMMA gemessen wurden [6]. Im Vergleich zu den Excimer-Lasern größerer Wellenlänge, wird bei 193 nm pro Impuls relativ wenig Gewebe abgetragen, so dass der Abtrag sehr präzise, mit glatten Rändern und homogener Oberfläche erfolgt [107, 108, 112]. Die Beziehung zwischen Ablationsrate, d.h. der pro Impuls erzeugten Ablationstiefe, und der Impulsintensität lässt sich annähernd durch eine sigmoide Funktion beschreiben. Die Ablation beginnt ab einer Schwelle von ungefähr 50 mJ/cm² und steigt im Bereich von 100 - 600 mJ/cm² steil an, um sich asymptotisch einer oberen Schwelle zu nähern. Eine Intensitätssteigerung darüber hinaus, führt zu keiner weiteren Zunahme der Ablationsrate [107, 112]. Seiler et al. bestimmten die Ablationsrate für die verschiedenen Schichten der Hornhaut und stellten eine optimale Impulsintensität von 200 mJ/cm² heraus [94, 95]. Die meisten der im klinischen Einsatz befindlichen Excimer Laser verwenden Impulsintensitäten von 120 - 300 mJ/ cm², mit einer relativ konstanten Ablationsrate von 0.21 - 0.27 µm/ pro Laserimpuls. Dieser Intensitätsbereich befindet sich im steil ansteigenden Teil der sigmoiden Kurve. Kleine Energieschwankungen, wie sie durch Verunreinigungen des Gasgemisches oder im optischen System hervorgerufen werden, können somit zu empfindlichen Änderungen der Ablationsrate führen. Die Ablationsfrequenz ist ein weiterer wichtiger Parameter. Hier besteht ebenfalls eine exponentielle Beziehung mit Sättigungscharakter zur Ablationsrate [82, 107, 112]. Hochfrequente Ablationen können zu Impulswechselwirkungen und zu Impulsinteraktionen mit der oben beschriebenen Wolke der Ablationsprodukte führen, d.h. Impulsintensität und Ablationsrate würden abnehmen. Die heute verwendeten Impulsfrequenzen richten sich nach dem verwendeten optischen System der Laserstrahlführung und -formung. Es kommen hauptsächlich Frequenzen zwischen 10 und 20 Hz zum Einsatz. Neben der Gewährleistung einer stabilen Impulsintensität, Ablationsfrequenz und homogener Energieverteilung, spielt die Präparation und Beschaffenheit, insbesondere der Hydrationsgrad der Hornhaut, eine wesentliche Rolle. Die Energie eintreffender Impulse bricht intramolekulare Bindungen des kollagenen Gerüsts und führt zur Volumenexpansion der Fragmente, gleichzeitig werden Wassertröpfchen aus dem Gewebeverband gelöst und abgetragen. Ist die Hornhautoberfläche dehydriert, z.B. nach Entfernung des Epithels, oder durch Verwendung von Stickstoffgebläsen, so verschiebt sich die Relation zwischen Makromolekülen und das sie umgebende

intrastrumale Wasser. Es werden im Vergleich mehr kollagene Bindungen zerbrochen als Wassermoleküle aus dem Verband gelöst. Die Ablationsrate steigt. Umgekehrt sinkt die Ablationsrate, wenn im Verhältnis zur stromalen Matrix der Wassergehalt steigt und mehr Wassertröpfchen aus dem Verband als strukturelle Bindungen gelöst werden. Das ist genau dann der Fall, wenn bei großflächiger Ablation durch photoakustische Schockwellen intrastromales Wasser verschoben wird [24, 49, 58, 102, 112]. Lokal unterschiedliche Ablationsraten können zu Über- und Unterkorrekturen, zentralen Profilunregelmäßigkeiten, irregulären Astigmatismus und subepithelialen Trübungen führen.

2 Begründung des Themas

Die Excimer Laser PRK zur Korrektur der geringen bis moderaten Myopie wird weltweit als ein wissenschaftlich anerkanntes und im Vergleich zu den anderen Methoden der refraktiven Chirurgie, als ein präzises Verfahren angesehen. Es werden hohe Anforderungen an die Qualität des Laserstrahles gestellt, um mit einer präzisen und reproduzierbaren Ablation, durch Formveränderung der Hornhaut, die angestrebte Brechkraftänderung zu erzielen. Die Genauigkeit der PRK nimmt erfahrungsgemäß mit steigender Ablationstiefe ab. Es werden epitheliale und stromale Wundheilungsvorgänge initiiert, die die Zusammensetzung und Architektur des Hornhautstromas und damit das refraktive Ergebnis und seine Stabilität verändern. Die theoretische Grundlage der kornealen Profiländerung durch die Photoablation mit dem Excimer Laser, wurde theoretisch aus der Kontaktlinsenkorrektur übertragen und modifiziert. Die Laserstrahlen werden in unterschiedlicher zeitlicher und räumlicher Folge, unter der Verwendung verschiedenster Blendenarten, auf die Hornhaut appliziert. Sie erzeugen spezifische Wechselwirkungen mit der Hornhaut, die fokale Unterschiede in der Ablationsrate und damit auch refraktiv wirksame Abweichungen vom angestrebten, ideal sphärischen Profil induzieren können. Darüber hinaus hinterläßt jedes Laserstrahlformungssystem, in Abhängigkeit der Ablationstiefe, ein spezifisches Ablationsmuster auf der Hornhautoberfläche, das den epithelialen und stromalen Heilungsprozeß beeinflussen kann. Optische und mechanische Meßmethoden an biologischen und nichtbiologischen Modellen ermöglichen die Untersuchung der Laserstrahlparameter, w. z. B. die Abtragsrate, Intensitätsverteilung, Homogenität, Stabilität und Reproduzierbarkeit, um die Ergebnisse an Hand von Nomogrammen oder Analogieschlüssen auf die Verhältnisse der humanen Hornhaut zu übertragen. Die computergestützte Videokeratographie ist die Referenzmethode in der prä- und postoperativen Kontrolle. Dieses Verfahren ist aber wegen der rauhen, stark lichtstreuenden stromalen Oberfläche nicht geeignet, den erreichten Effekt während oder unmittelbar nach der Behandlung einzuschätzen. Es existieren nur wenige Verfahren, die die Beurteilung des Profils und der Rauheit der stromalen Oberfläche und somit einen objektiven Vergleich verschiedener Lasersysteme erlauben. Online Meßverfahren befinden sich in der experimentellen Erprobungsphase und stehen zur Zeit im Alltag nicht zur Verfügung. Licht- und elektronenmikroskopische

Meßmethoden sind durch die Überlagerung von Präparationsartefakten kompliziert und erlauben darüber hinaus nur einen qualitativen Vergleich. Bachmann et al beschrieben die Rauheit der Hornhautoberfläche nach der Excimer Laser PRK mit einem dynamisch fokussierenden optischen Sensor (UBM Microfocus) [3, 4, 5]. Mit diesem Sensor können, im Rahmen der Qualitätssicherung, die wichtigen kornealen Parameter, Hornhautradius, Profilabweichungen von der Ideallinie und die Rauheit der kornealen Oberfläche, unmittelbar nach der Ablation am biologischen Modell bestimmt und entsprechende Modifikationen am System vorgenommen werden, um ein möglichst sphärisches, homogenes Ablationsprofil mit einer akzeptablen Rauheit zu erzielen. Es wurden Duplikate (Silikonabgüsse) der behandelten Hornhäute mit dem UBM Sensor vermessen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Ablationsparameter nach Excimer Laser PRK zur Korrektur der Myopie mit zwei verschiedenen, im klinischen Einsatz befindlichen Lasern, die sich in der Laserstrahlformung und -führung unterscheiden, am biologischen Modell verglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Excimer Laser

Es wurden die Abtrageigenschaften des Keratoms der Firma Schwind und des Meditec MEL60 Lasers der Firma Aesculap, zwei Excimer Laser der Wellenlänge 193 nm, die sich im klinischen Einsatz befinden, miteinander verglichen.

3.1.1 Schwind Keratom

Das Schwind Keratom erzeugt Impulse mit einer Intensität von 200 mJ/cm^2 , die mit einer Frequenz von 15 Hz über die gesamte optische Zone appliziert werden. In den optischen Strahlengang ist ein prismatischer Homogenisator integriert, der Schwankungen in der Impulsenergie ausgleichen soll. Dabei wird der Rohstrahl durch eine rotierende Prismenscheibe in 19 Einzelstrahlen zerlegt, die die Hornhaut periodisch abtasten. Auf diese Weise verteilen sich Inhomogenitäten im Strahlprofil und innerhalb der Impulsserie gleichmäßig über dem gesamten Ablationsgebiet. Eine Bandmaske mit unterschiedlich großen Blenden, die in den Strahlengang integriert ist, steuert die Verteilung der Impulsenergie über der optischen Zone [91]. Die Abtragtiefe läßt sich in Abhängigkeit der angestrebten Korrektur und des Durchmessers der optischen Zone, nach der von Munnerlyn aufgestellten Beziehung, unter Berücksichtigung spezifischer Modifikationen durch den Hersteller errechnen [76, 91]. Die Laserimpulse werden über ein Operationsmikroskop appliziert. Als Fixationsziel dient ein blinkender He-Ne-Laser. Der Arbeitsabstand wird unter Kontrolle des Operationsmikroskopes mit Hilfe von zwei seitlich einfallenden Lichtstrahlen, die sich im Hornhautscheitel treffen, eingestellt und mit einem Meßokular im Zentrum der Pupille positioniert. Es ist bekannt, dass bei großflächiger Abtragung irreguläre, insbesondere zentrale Minderablationen auftreten, die ihrer Form nach in der englisch sprachigen Literatur als zentrale Insel bezeichnet werden, weil sie in der Falschfarbendarstellung der Hornhauttopographie als Region größerer Brechkraft aus dem abgeflachten Hornhautprofil herausragen (Abb. 28). Es werden u.a. Wechselwirkungen der Laserimpulse mit Ablationsprodukten bzw. lokale Unterschiede der Ablationsrate und schockwelleninduzierte Verschiebungen intrastromalen Wassers für die geringere Abtragung im Zentrum verantwortlich gemacht. Aus diesem Grund wurde ein Programm integriert, das die zu erwartende zentrale Zone mit einer

zusätzliche Impulsserie vorbehandelt [67, 91]. Diese empirisch bestimmte zentrale Impulsserie erzeugt eine Vertiefung, die von der zu erwartenden Insel wieder ausgefüllt werden soll. Bei dem hier angewandten Anti-Central-Island-100%-Programm (ACI100), werden 25% des Durchmessers der optischen Zone mit der angestrebten Korrektur (100%) behandelt. Das entspricht z. B. bei einer Korrektur von -3 D mit einem Durchmesser 6 mm, einer Inselzone von 1.5 mm Durchmesser und 2.25 μm Tiefe [91]. Um die Intensität des Laserstrahles zu überprüfen, wurde an jedem Behandlungstag eine, mit einem optischen Sensor gekoppelte Gelatine Folie (Kodak Wratten Filter, 0.1 mm Dicke) perforiert. Die dazu erforderliche Impulsanzahl wurde intern mit einem Referenzwert verglichen und ggf. ausgeglichen.

3.1.2 Aesculap Meditec MEL60

Der Excimer Laser Meditec MEL60 der Firma Aesculap erzeugt ebenfalls Impulse der Wellenlänge 193 nm mit einer Intensität von 250 mJ/cm^2 und einer Ablationsfrequenz von 20 Hz. Der Rohstrahl wird in einem Prismen- und Spiegelsystem zu einem 7 x 1 mm spaltförmigen Laserimpuls geformt, der pendelnd über die zu behandelnde optische Zone geführt wird. Die Energieverteilung erfolgt mit einem Blendendiaphragma, das in ein limbusaufgesetztes und saugringfixiertes Handstück integriert ist und vom Operateur gehalten wird. Der Ansaugdruck ist variabel. Entsprechend des angestrebten Korrekturprogrammes stehen verschiedene Blendentypen zur Laserstrahlformung zur Verfügung. Bei der Korrektur der sphärischen Myopie kommt eine sich progressiv verengende Irismaske zur Anwendung. Die Schrittweite beträgt für -3 Dioptrien 125 μm , für -6 Dioptrien 63 μm und 50 μm für -9 Dioptrien. Pro Strahldurchlauf wird eine Ablationstiefe von 1 μm erreicht (Angaben des Herstellers). In die Maske ist eine Absaugvorrichtung integriert, die Ablationsprodukte aus dem Strahlengang entfernen soll. Die Intensität und Homogenität der Laserimpulse wird durch Perforation einer Aluminiumfolie definierter Dicke überprüft und kann ggf. mit einem Potentiometer angepaßt werden. Die Zentrierung und Einstellung des Arbeitsabstandes erfolgt ähnlich wie am Schwind Keratom. Die technischen Parameter beider Laser sind in Tab. 4 zusammenfassend dargestellt.

	Schwind Keratom	Aesculap Meditec Mel60
Wellenlänge	193 nm	193 nm
Energiedichte	200 mJ/cm ²	250 mJ/ cm ²
Repetitionsrate	13 Hz	20 Hz
Impulslänge	23 ns	20 ns
Laserstrahlformung	Lochbandmaske	Limbusfixierte Irismaske
Impulsform	Ganzflächige Ablation	Spaltförmig geführte Ablation

Tab. 4: Technische Parameter des Schwind Keratoms und des Aesculap Meditec Mel60 - Excimer Lasers

3.2 Versuchsaufbau

Es wurde mit Genehmigung des Veterinäramtes der Schorfheider Fleischwerke Plumrose Eberswalde in den Versuchsreihen insgesamt 110 makroskopisch einwandfreie Augen von Schweinen verwendet, die am Morgen des gleichen Tages geschlachtet wurden. Es wurden mit beiden Lasern photorefraktive Keratektomien mit einer Korrektur von -3, -6 und -9 Dioptrien mit einem Ablationsdurchmesser von 6 mm durchgeführt. Um die Abtragtiefe bei höherer Korrektur zu reduzieren, wurde bei der -9 D Korrektur der Durchmesser der optischen Zone auf 5 mm verringert [76]. Die Ablation mit dem Schwind Keratom wurde in einer Serie zusätzlich mit dem ACI100% Programm kombiniert. Die -6 D PRK mit dem Meditec Mel 60 Laser wurde zusätzlich mit der Immersionstechnik kombiniert, um die Rauheit der Oberfläche zu reduzieren. Dabei wurden 3 Impulsserien aus dem Intensitätstestmodus auf die mit einem Keiltupfer angefeuchtete Hornhautoberfläche appliziert. Die über den Flüssigkeitsspiegel hinaus ragende Profilkuppen wurden abgetragen, während das Wasser in den Profiltälern die Impulsenergie absorbiert. Eine Gruppe von Augen, bei denen nur das Epithel mit dem Hockeymesser abradert wurde, diente als Kontrollgruppe. Es wurden jeweils 10 Augen in einer Gruppe behandelt (Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7).

Kontroll- gruppe	Schwind Keratom						Aesculap Meditec MEL60			
	- 3D	-6D	-9D	- 3D	-6D	-9D	-3D	-6D	-6D	-9D
				+ ACI					+ G	
N=10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 5: Versuchsgruppen der pro Korrektur behandelten Augen (ACI– „Anti Central Island“ Programm, G - Glättungsimpuls)

PRK Schwind Keratom	-3 D (*+ACI 100%)	-6 D (*+ACI 100%)	-9 D (*+ACI 100%)
Zonendurchmesser (mm)	6	6	5
Ablationsfrequenz (Hz)	15	15	15
Ablationstiefe (µm)	35 (*37)	66 (*72)	66 (*71)
Impulszahl	133 (*145)	257 (*280)	262 (*283)

Tab. 6: Überblick über die spezifischen Parameter des Schwind Keratoms

PRK Aesculap Meditec MEL 60	-3 D	-6 D	-9 D
Zonendurchmesser (mm)	6	6	5
Ablationsfrequenz (Hz)	20	20	20
Ablationstiefe (µm)	40	79	79
Laserdurchläufe	40	79	79
Impulszahl	1440	2840	2840
Schrittweite (µm) der sich schließenden Irisblende	125	63	50

Tab. 7: Überblick über die spezifischen Parameter des Aesculap Meditec MEL60

Die Augen wurden in einen Bulbushalter nach Gliem eingespannt, und vorsichtig an der Bindehaut fixiert, ohne die Hornhaut makroskopisch zu verzerren. Der Bulbus wurde über die pars plana Region mit einem Infusionssystem tonisiert. Der Augeninnendruck wurde im Glaskörperraum über eine großlumige Kanüle mit einem Druckwandler (Viggo-Spectramed Statham®- P23XL der Firma Hellige) gemessen. Als Druckmeßgerät wurde eine Monitoreinheit (Servomed Blutdruckmonitor 23606010, Hellige) verwendet. Die Druckmeßsonde wurde gegenüber dem atmosphärischen Druck mit einem Drei-Wege-Hahn kalibriert. Durch Variation der Höhe der Flüssigkeitssäule des Infusionssystems wurde ein Augeninnendruck von 20 mmHg (± 1 mmHg) eingestellt. Der Druckverlauf wurde während der Laserprozedur und des Abdruckverfahrens überwacht (Abb. 1).

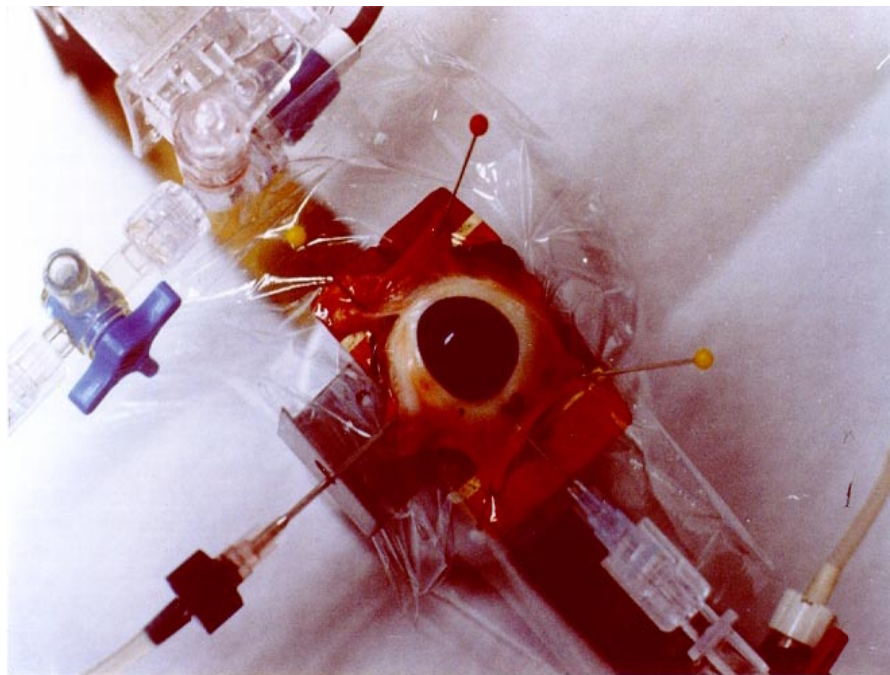


Abb. 1: Versuchsaufbau, 2 über die pars plana Region in den Glaskörperraum eingeführte Kanülen, die mit einem Infusionssystem zur Tonisierung des Bulbus und mit einem Druckwandler zur intraokularen Druckmessung verbunden sind

Das Epithel wurde unmittelbar vor der PRK mit dem Hockeymesser abradiert und das Auge unter dem Operationsmikroskop positioniert. Die PRK wurde sofort nach Entfernung des Epithels durchgeführt. Die Irismaske des Meditec Lasers ist auf die Geometrie der humanen Hornhaut abgestimmt, so dass es beim Aufsetzen und Fixieren der Irismaske, wegen der höheren Rigidität des Hornhautgewebes zum Anstieg des intraokularen Druckes (IOD) auf bis zu 60 mmHg kam. Um diesen hohen Druck zu reduzieren, wurde die Maske in ein Stativ eingespannt und vom

Gewicht des Handstückes entlastet. Auf diese Weise konnte ein IOD von maximal 25 mmHg eingestellt werden (Abb. 2). Die Ablation mit dem Schwind Keratom erfolgte mit einer Bandmaske, in die verschiedene Lochblendendurchmesser eingearbeitet sind.

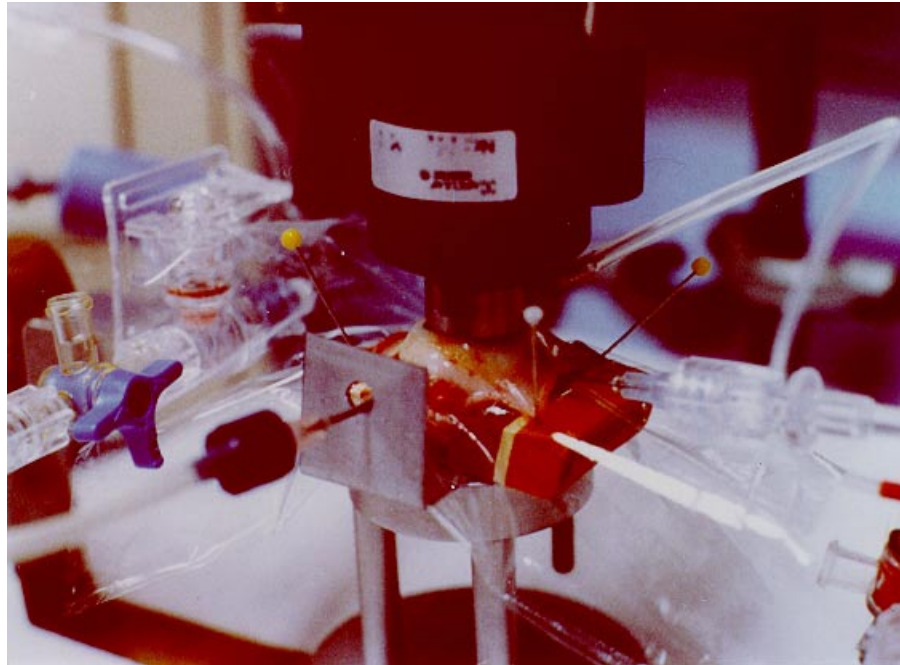


Abb. 2: Das Handstück mit der integrierten Irismaske des Aesculap Meditec Mel 60 Lasers wurde in ein Stativ eingespannt, um einen konstanten intraokularen Druck bis zu 25 mmHg zu garantieren. Die Maske ist mit einer Absaugvorrichtung für die Ablationsprodukte versehen.

3.3 Silikonabdruck

Abdruckverfahren kommen immer dann zur Anwendung, wenn Präparateigenschaften durch die Fixierung verändert werden. Sie werden hauptsächlich zur Untersuchung von Hartsubstanzen, z.B. Zähnen, von lebenden Geweben, z.B. Haut oder Ausgüssen von Hohlorganen, z.B. von Blutgefäßen angefertigt [84]. Es werden Negativ- und Positivabdrücke unterschieden, wobei die Untersuchung von Negativabdrücken den Positiven vorzuziehen ist, da mit jeder Abdruckgeneration Qualitätsverluste auftreten. Für Negativabdrücke ist Silikonkautschuk besonders geeignet [84]. Zur Konservierung der stromalen Oberfläche und des Profils der Hornhaut wurde unmittelbar nach der PRK ein Silikonabdruck angefertigt. Die Methode ist von Bachmann et al. [3, 4, 5] beschrieben und für die eigenen Bedürfnisse modifiziert worden. Ein speziell dafür angefertigtes PMMA-Gefäß, mit einem Innendurchmesser von 10 mm, wurde auf

die Hornhaut aufgesetzt und 1 ml des flüssigen Silikons eingefüllt. Die Kanten des PMMA Gefäßes wurden angeschrägt, um eine möglichst breite Auflagefläche zu garantieren und ein Auslaufen des Silikons zu verhindern. Der intraokulare Druck blieb davon unbeeinflusst. Das Silikon (Alpa Sil Classic, Seibecke) [1] ist ein additionsvernetzender Zwei-Komponenten Silikonkautschuk, der bei 23° C innerhalb von 25min vulkanisiert und sich durch seine hohe Präzision bei der Abformung, sowie seine Langzeitstabilität mit einer Schrumpfungstendenz von $<1/_{\infty}$ auszeichnet. Die beiden Komponenten wurden in einem Verhältnis von 1:10 unmittelbar vor der Anwendung gemischt. Die benötigte Menge von 1 ml pro Abdruck wurde mit 5 ml - und 1 ml Spritzen abgemessen und solange in einem Becherglas gemischt, bis eine homogene hellblaue Farbe auftrat. Danach wurde das Gefäß luftdicht verschlossen und mit einer 100 ml Spritze ein Vakuum erzeugt, um die bei der Mischung entstandenen Luftbläschen zu entfernen. Der Vulkanisationsprozeß setzt innerhalb von 5 min ein, so dass die Mixtur unmittelbar nach Fertigstellung verbraucht werden muß. Die vollständige Polymerisation erfolgt bei Zimmertemperatur in ca. 30 min. Das Silikon weist hydrophobe Eigenschaften auf. Bei sofortiger Applikation nach der PRK fließen Flüssigkeitsreste in den Profiltälern zu Tropfen zusammen und können die genaue Replikation der stromalen Oberfläche beeinflussen, so dass die Applikation des Abdruckmaterials erst nach Lufttrocknung nach ungefähr 5 Minuten erfolgen sollte. Die Abdrücke wurden bis zur Vermessung staubgeschützt aufbewahrt.

3.4 Infrarotphasenkontrastmikroskopie

Eine befriedigende Darstellung der Oberfläche mit einem konventionellen Lichtmikroskop war wegen der hohen Transparenz des Silikons nicht möglich. In diesem Fall stellt das Infrarot-Phasenkontrastmikroskop (Reichert Polyvar2 Infrapol der Firma Leica) eine gute Alternative zur Darstellung der Silikonoberfläche dar. Da die Hornhaut des Schweineauges ist sehr stark gekrümmt ist und die Tiefenschärfe des hier zur Verfügung stehenden Phasenkontrastmikroskops bei 80-facher Vergrößerung begrenzt ist, wurden nur zentrale Ausschnitte der Oberfläche in einer Ebene dargestellt.

3.5 UBM Microfocus - Meßgerät

Die Silikonabücke wurden mit dem Topometrie System - UBM Mikrofocus® (UBM Meßtechnik GmbH), einem optischen, dynamisch fokussierenden Sensor vermessen und ausgewertet. Dabei wird der Meßstrahl (1µm Durchmesser) der Laserdiode der Wellenlänge 780 nm (3-5mW) zu gleichen Teilen auf die Meßoberfläche und eine Referenzdiode fokussiert. Die von der Oberfläche reflektierten Strahlen werden auf eine Differentialfotodiode geleitet. Während der Profilmessung kommt es ständig zu einer Abstandsänderung zwischen der Objektoberfläche und dem Sensor, so dass der Meßstrahl ständig defokussiert wird und die Lichtintensität an der Differentialdiode abnimmt. Durch Verschiebung eines integrierten Linsensystems wird der Laserstrahl wieder auf die Oberfläche fokussiert. Die Strecke, mit der das Linsensystem verschoben werden muß, um den Lichtstrahl auf die Oberfläche zu fokussieren, ist ein Maß der Oberflächenstruktur. Sie ist abhängig von der Reflektivität der Oberfläche, der Neigung der Oberfläche und der Meßgeschwindigkeit. Eine Reflektivität des Objektes von 1% und eine Neigung von $\pm 7^\circ$ sind Mindestanforderungen für die Messung mit dem UBM MicrofocusSensor [80, 110].

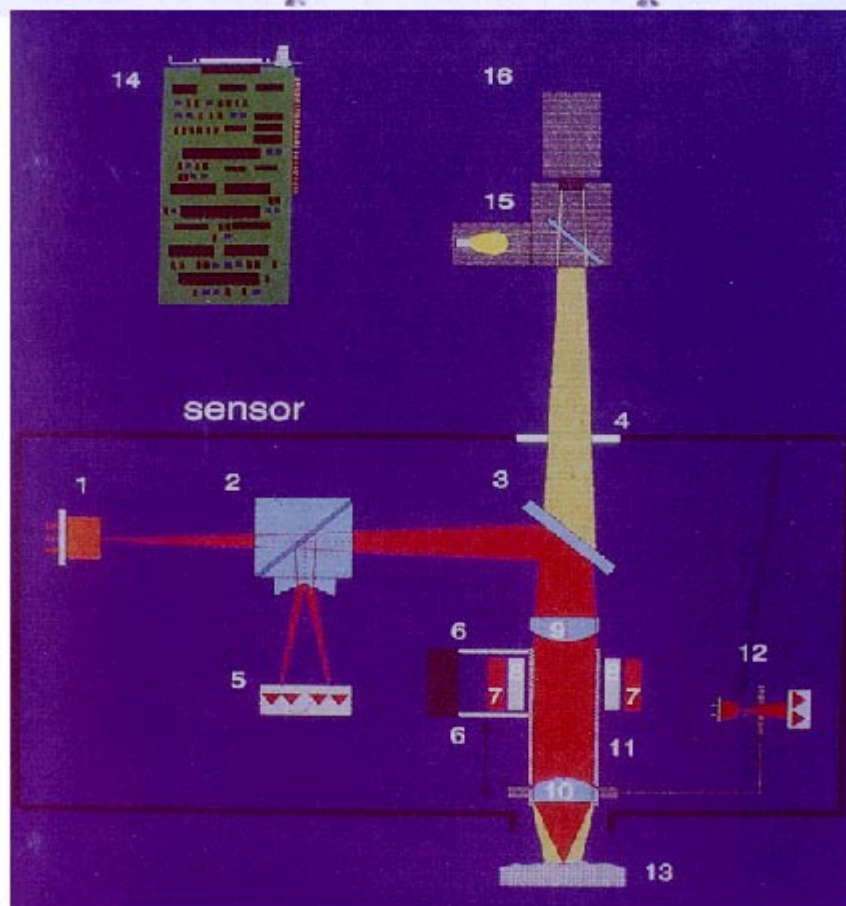
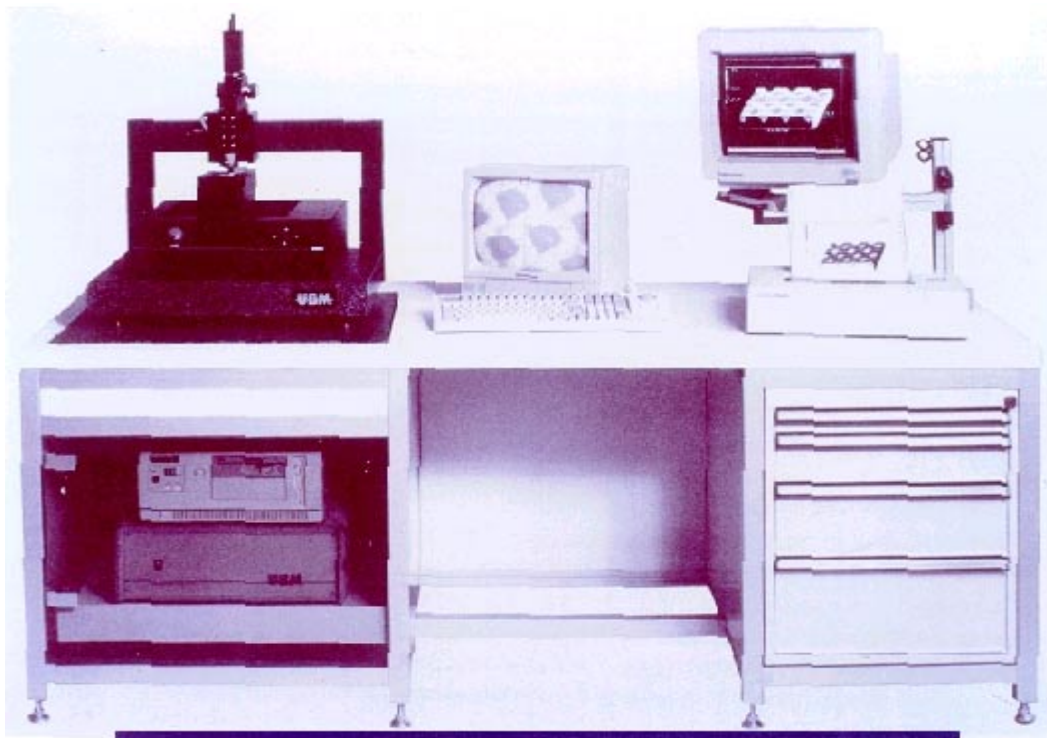


Abb. 3: Abbildung der Meßstation oben und des Meßprinzips des UBM Microfocus (1 Laserdiode, 2 -3 Prisma mit Strahlteiler, 5 Photodioden, 6 - 8 magnetische Autofocussiereinheit, 9 Collimatorlinse, 10 Objektiv, 13 Objekt) aus „Microfocus Berührungslos messen“, UBM-Meßtechnik GmbH [80].

Die Reflektivität des Silikons (Alpa SIL 10:1) beträgt maximal 15% für plane Oberflächen und nimmt mit zunehmender Krümmung des Profils auf 5% ab (Durchschnittswerte während der Messung erhoben). Die maximale vertikale Auflösung des Sensors beträgt mit 0.01% in einem Meßbereich von $\pm 500\mu\text{m}$ $0.10\mu\text{m}$. Die laterale Auflösung beträgt maximal 2000 Meßpunkte pro mm, d.h. $0.5\mu\text{m}$ und ist abhängig von der Meßgeschwindigkeit. Um die Meßwerte miteinander vergleichen zu können, muß neben der lateralen Auflösung auch die Meßgeschwindigkeit, d.h. die Vorschubgeschwindigkeit des verfahrbaren Objektisches konstant bleiben. Die Meßfrequenz während dieser Untersuchung betrug 100Hz mit einer Verfahrgeschwindigkeit des Meßtisches von 1mm/s. Es wurde eine laterale Auflösung von 400 Punkten pro μm ($2.5\mu\text{m}$ Meßpunktabstand) für die Erfassung der Rauheitsparameter gewählt. Der Silikonabdruck wurde mit einem Pilotlichtstrahl unter dem Sensor zentriert und der infrarote Meßstrahl mit einer Stellschraube auf die Oberfläche fokussiert. Es erwies sich als günstig, mit dem Abtastprogramm (Mitte2) zu arbeiten. Hierbei wird mit der Abtastung im Zentrum begonnen und der Meßtisch jeweils pro Abtastlinie um die Hälfte der Meßstrecke nach links und nach rechts verfahren. Wegen der hohen Profiltiefe ($>1000\mu\text{m}$) gelangt der Laserstrahl besonders am Rand aus dem Meßbereich und liefert keine Daten mehr. Unter der Annahme, dass es sich um ein rotationssymmetrisches Ablationsprofil handelt, wurde nur ein zentraler Streifen von 7 mm x 2mm mit einer Auflösung von 400 Punkten/ μm x 10 Punkte/ μm vermessen. Aus diesem Grunde wurde auch auf eine genaue Ausrichtung der Achsen des Abdruckes verzichtet. Die spezifischen Parameter sind in Tab. 8 zusammenfassend dargestellt. Die Vermessung und Auswertung eines Abdruckes nahm unter den hier angewandten Meßbedingungen 60 Minuten in Anspruch. Die Auswertung erfolgte mit der UBM Software Version 2.6 [80].

Optisches, konfokales Topographie –Meßsystem

laterale Auflösung (Meßpunktabstand):	2.5 μm Silikon
vertikale Auflösung:	0.10 μm
Meßlänge:	6 / 7 mm
Vorschubgeschwindigkeit	1 mm/s
Meßfrequenz	100 P/ s

Tab. 8: Technische Parameter des UBM Microfocus

3.6 Hornhautradius und Hornhautprofil

Für die Hornhautradius- und Profilbestimmung wurde aus dem 7 x 2 mm Meßstreifen (20 Meßlinien) die zentrale Profillinie herangezogen. Multipliziert man die Werte des Profils mit -1, so erhält man die der Hornhaut entsprechende Form. Dann wurden die Profillinien in Bezug auf die Auflageebene horizontal ausgerichtet und Kreisfunktionen im Bereich der optischen Zone angepaßt. Die Radien, der angepaßten sphärischen Profile wurden von der Software errechnet und die dazugehörigen Brechkräfte der Hornhäute über die Beziehung der Gleichung 3 bestimmt (Abb. 4).

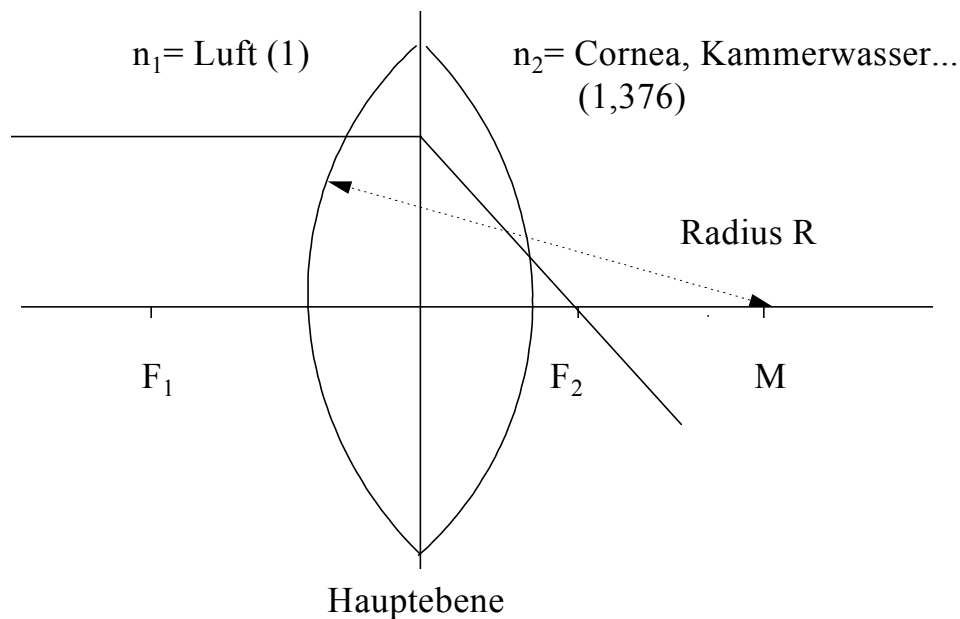


Abb. 4: Graphische Darstellung der Parameter für die Brechkraft einer Linse

$$D = \frac{(n_2 - n_1)}{n_1 \times \text{Radius}} \quad (3)$$

mit $n_1 = 1.0$ (Brechungsindex für Luft) und $n_2 = 1.376$ (Brechungsindex für humanes Hornhautgewebe) Radius in m, D in Dioptrien ($= \text{m}^{-1}$)

$$D = \frac{0,376}{r} \quad (4)$$

Über die Beziehung von Munnerlyn [76] (Gleichung 5) lässt sich aus der Radius- und Brechkraftänderung theoretisch die Ablationstiefe errechnen (Abb. 5, Abb. 6).

$$T = \frac{\Delta D}{3} \times d^2 \quad (5)$$

mit T in μm , ΔD = Brechkraftänderung in Dioptrien [m^{-1}], d = Durchmesser der Ablationszone [mm]

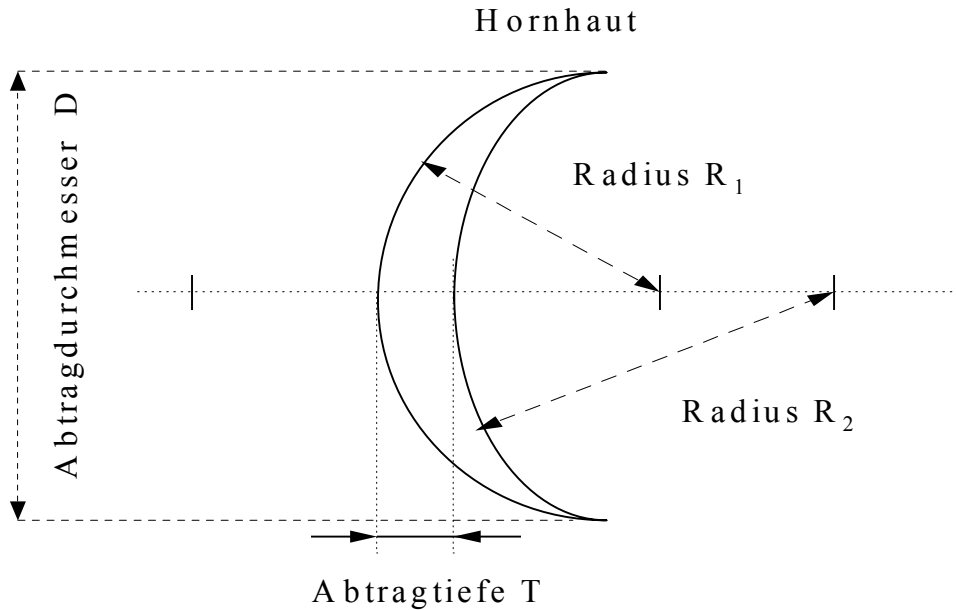


Abb. 5: Zusammenhang zwischen Ablationstiefe und Änderung des Hornhautradius

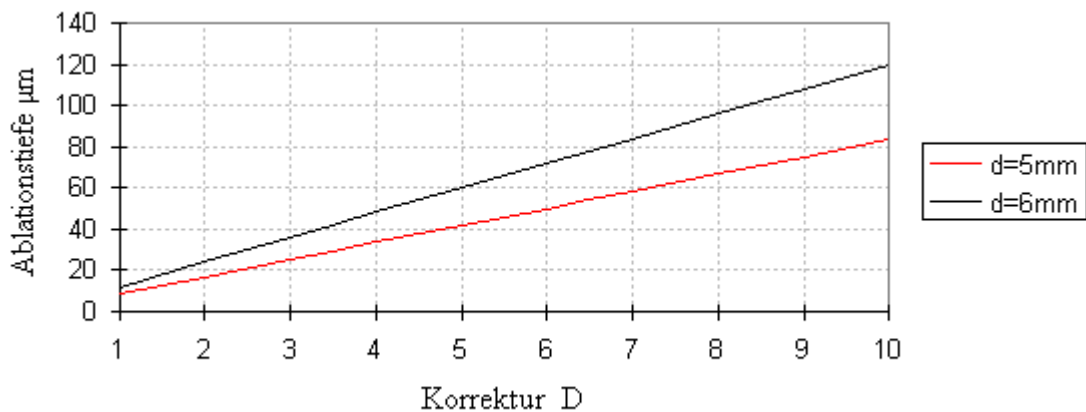


Abb. 6: Zusammenhang zwischen der Ablationstiefe und der Korrektur für die jeweiligen Ablationsdurchmesser, hergeleitet aus der Beziehung von Munnerlyn [76], siehe Gleichung 3.

Fügt man Gleichung 4 in Gleichung 5 ein, so erhält man (Gleichung 6):

$$T = 1,253 \times \left(\frac{1}{r_2} - \frac{1}{r_1} \right) \times d^2 \quad (6)$$

Gleichzeitig können durch Anpassung der Kreisfunktion an das Hornhautprofil Abweichungen von der "Ideallinie" erkannt und durch Subtraktion voneinander absolut vermessen werden. Um echte Abweichungen vom Idealprofil von rauheitsinduzierten Abweichungen zu unterscheiden, wurde eine Tiefpaßfilterung durchgeführt und somit Mikrostrukturen des Profils mit kleineren Wellenlängen als 0.2 mm entfernt (Abb. 7, Abb. 8). Es traten nach der Ablation mit dem Schwind Keratom zentrale Profilkuppen auf, die den klinisch beobachteten Phänomenen der zentralen Inseln entsprechen. Die Gesamtprofilhöhe R_y , die Inselhöhe H über der idealen Mittellinie, die parazentralen Profilvertiefungen T und der Durchmesser D der Insel wurden aus dem Profil abgelesen.

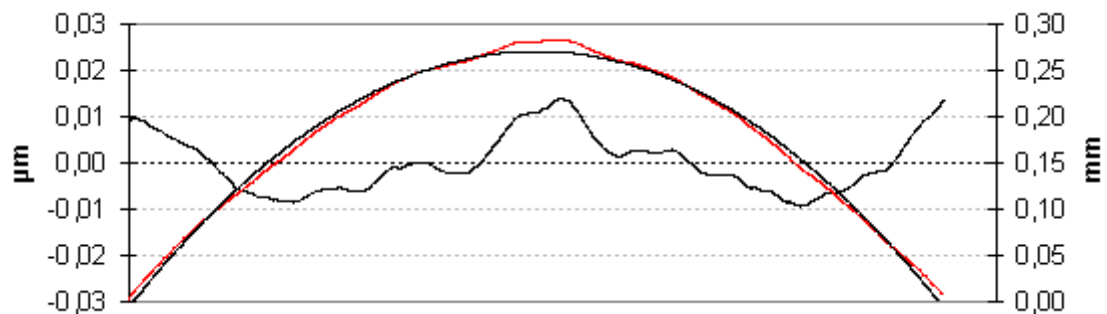


Abb. 7: Subtraktion der an das Originalprofil der Laser-behandelten Hornhaut (rot) angepassten Kreisfunktion, um die Profilabweichungen von der als ideal angesehenen sphärischen Referenzlinie zu betonen

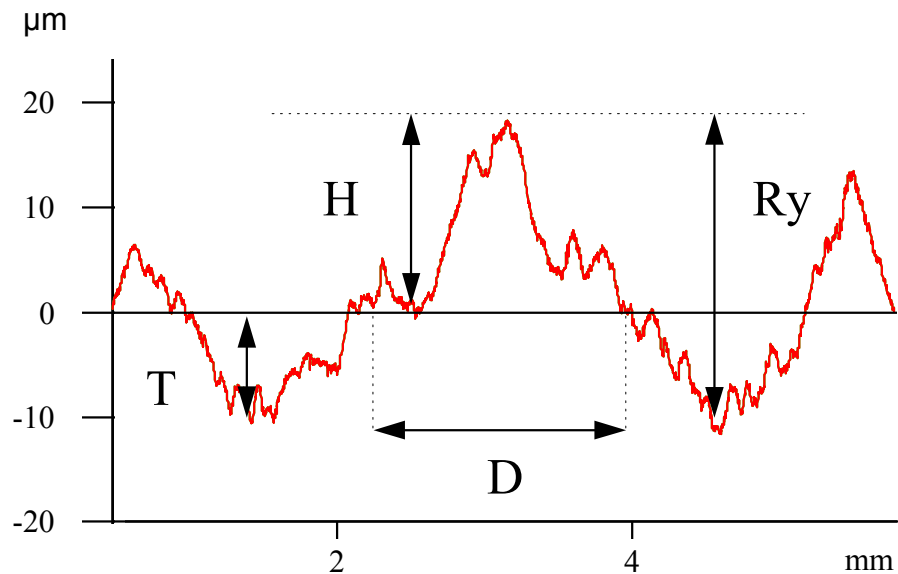


Abb. 8: Höhenprofil einer zentralen Profilkuppe („zentrale Insel“) nach Subtraktion der ideal an das Profil angepaßten Kreisfunktion vom Originalprofil, Profilabweichungen entsprechen der Abweichung von der Referenzlinie (Kreisfunktion) mit H - Höhe der Profilkuppe über der Kurve, T - parazentrale Profiltiefe, Ry - Gesamthöhe der Profilabweichung, D - Durchmesser der zentralen Profilkuppe

3.7 Rauheitsparameter

In diesem Abschnitt werden die physikalischen und mathematischen Grundlagen der Rauheit erläutert [4, 5, 7, 20, 21, 22]. Im Allgemeinen setzt sich eine Oberfläche aus verschiedenen Komponenten zusammen. So stellt die äußere geometrische Form die Struktur erster Ordnung dar (z.B. ein planer Spiegel, konvexe Linse), auf die sich weitere Strukturen und Unregelmäßigkeiten mit kleineren Abmessungen auflagern können. Strukturen zweiter Ordnung sind zum Beispiel relativ große Dellen und Unebenheiten, die zu einer Verzerrung des Bildes eines planen Spiegels oder einer konvexen Linse führen. Derartige Strukturunebenheiten können unter Umständen mit dem bloßem Auge oder einfachen Hilfsmitteln erkannt werden. Beispiele dafür sind die verzerrten Newtonschen Ringe einer optischen Linse. Ähnliche Effekte werden ausgenutzt um Hornhautastigmatismen mit der Placidoscheibe zu erkennen. Handelt es sich um Oberflächenunregelmäßigkeiten von einigen Millimetern bis zu einigen hundert Mikrometern Größe, so sprechen wir von der Welligkeit einer Oberfläche, einer Struktur dritten Grades. Oberflächenstrukturen vierten Grades werden als Rauheit oder Rauigkeit bezeichnet und sind kleiner als 100 Mikrometer. Die Rauheit ist definiert als der arithmetische Mittelwert R_a der absoluten Profilabweichungen von der Mittellinie

innerhalb einer definierten Bezugsstrecke. Es handelt sich hierbei um das Integral der Kurve (Gleichung 7).

$$R_a = \frac{1}{l} \int_0^l |y(x)| dx \quad (7)$$

mit l = Länge der Bezugsstrecke

Die Linie, bei der die Flächen ober- und unterhalb der Kurve gleich sind, wird als arithmetische mittlere Linie definiert und dient als Bezugslinie des Profils. Profilmaxima werden als Profilkuppen, die Minima als Profiltäler und die entsprechenden Meßwerte als Profilkuppenhöhe R_p bzw. Profiltaltiefe R_t bezeichnet. Die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte R_{pm} und R_{tm} ergeben sich aus jeweils 5 gleich langen Einzelmeßstrecken. Die maximale Profilhöhe (Gesamtprofilhöhe R_y) ergibt sich aus der Summe der größten Profilkuppe und des Profiltales. Die Einzelrauhtiefe wird aus dem Abstand zweier Parallelen zur mittleren Linie ermittelt, die im entsprechenden Meßintervall das Profilkuppenmaximum und das Profiltalminimum berühren. Aus 5 aneinandergrenzenden Einzelmeßstrecken werden die jeweiligen Einzelrauhtiefen zur gemittelten Rauhtiefe R_z (Gleichung 8) (auch als Zehnpunkthöhe bezeichnet) zusammengefaßt (Abb. 9).

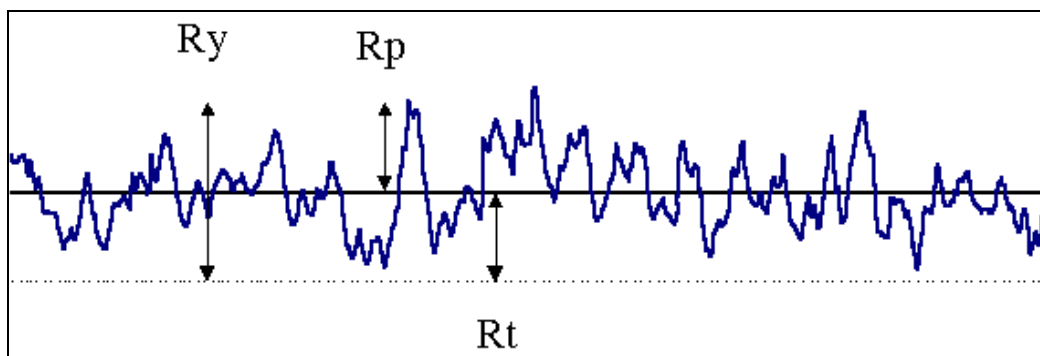


Abb. 9: Graphische Darstellung weiterer Rauheitsparameter, R_y - Gesamtprofilhöhe des Hochpass-gefilterten Profils, R_p - Profilkuppenhöhe, R_t - Profiltaltiefe

$$R_z = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 |y_{i,\max}| + |y_{i,\min}| \quad (8)$$

Aus diesen Gleichungen und Parametern geht hervor, dass es keinen einzigen Wert für die Rauheit einer Oberfläche gibt. Der ermittelte Rauheitswert ist nur für

den vermessenen Teil der Oberfläche gültig. Auf Grund der Abhängigkeit von der Bezugsstrecke bezeichnet man diese Werte auch als Band limitiert. Des weiteren muß in Verbindung mit den Rauheitswerten immer das verwendete Meßgerät und seine laterale Auflösung angegeben werden (siehe unten). Nachdem die senkrechten Parameter beschrieben wurden, sollen im folgenden die waagerechten Kenngrößen erläutert werden. Es können die Abstände zwischen den lokalen Profilunregelmäßigkeiten, d.h. zwischen zwei benachbarten Profilspitzen und zwischen einer Profilspitze und des benachbarten Profiltales errechnet und über die Bezugsstrecke gemittelt werden. Die Gleichungen für den mittleren Abstand der lokalen Profilspitzen S und der Profilunregelmäßigkeiten S_m werden in den Gleichungen 9 und 10 dargestellt.

$$S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i \quad (9)$$

mit n = Anzahl der Profilunregelmäßigkeiten

$$S_m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_{mi} \quad (10)$$

mit n = Anzahl der Profilunregelmäßigkeiten

Bezieht man die Profilspitzen S auf die Länge der Bezugsstrecke l , so erhält man die Dichte D der Profilspitzen (Gleichung 11).

$$D = \frac{S}{l} \quad (11)$$

Die Anwendung der horizontalen Parameter erwies sich in Bezug auf die Auswertung des Hornhautprofils als nicht praktikabel. Die Bestimmung der Profilspitzendichte ist abhängig von einer Referenzlinie, d. h. eine Profilspitze wird

erst dann registriert, wenn sie eine bestimmte Höhe, entsprechend der Referenzlinie, überschreitet. Wählt man eine zu niedrige Referenzlinie, so liegen fast alle Profilspitzen darüber und es wird kein Unterschied zwischen den Korrekturen deutlich. Wählt man eine zu hohe Referenzlinie so gehen nur sehr wenige Profilspitzen in die Rechnung ein, und es werden ebenfalls keine Unterschiede deutlich. Es ist allerdings nicht gelungen eine einheitliche Referenzlinie zu definieren. Die Rauheit eines Profils, d.h. Profilabweichungen die kleiner als $100\text{ }\mu\text{m}$ sind, werden erst dann sichtbar, wenn Oberflächenunregelmäßigkeiten und Formfaktoren ersten, zweiten und dritten Grades vom Gesamtprofil getrennt werden. Hierbei bedient man sich einer spezifischen Filterfunktion, der Fourier-Transformation. Unter der Annahme, dass das Gesamtprofil aus einer Summe von Sinusfunktionen besteht, die jeweils durch Frequenz und Amplitude charakterisiert sind, wird das Profil in sein Frequenzspektrum transformiert. Die niedrigste Frequenz bzw. die Funktion mit der größten Wellenlänge entspricht der Gesamtlänge des Profils. Die größte Frequenz bzw. kleinste Wellenlänge wird durch die Annahme bestimmt, dass eine Sinusfunktion durch mindestens drei benachbarte Meßpunkte beschrieben werden kann, d.h. dem doppelten Abstand zweier Meßpunkte und demzufolge dem doppelten Wert der lateralen Auflösung. "Schneidet" man den niedrig frequenten, langwelligen Anteil ab einer bestimmten frei wählbaren Wellenlänge ab und führt das Frequenzspektrum zurück in sein Profil, so hat man das Profil um den "abgeschnittenen Bereich" bereinigt, d.h. einen Formanteil des Gesamtprofils eliminiert. Diese Methode wird allgemein als Fourier-Transformation bezeichnet. Mit Hilfe von Filtern, die nun verschiedene Frequenzbereiche aus dem Profil eliminieren, können die verschiedenen Formanteile voneinander getrennt werden. Um Rauigkeiten darzustellen, bedient man sich eines sogenannten Hochpaßfilters (auch als cut off bezeichnet), der bewirkt, dass niedrig frequente Anteile des Profils herausgefiltert werden. Die Wellenlänge, die noch in die Auswertung mit einbezogen wird, heißt Grenzwellenlänge und ist in DIN 4777 definiert [20, 21, 22].

3.8 Auswertung und Statistik

Alle Parameter wurden aus dem 7x2 mm Profilstreifen der Hornhautabdrücke bestimmt. Für die Bestimmung des Hornhautradius, der -brechkraft, der Brechkraftänderung und der Ablationstiefe wurde die Anpassung einer Kreisfunktion an das Meßprofil zu Grunde gelegt. Die Gesamtprofilhöhe R_y , Profiltaltiefe R_t , Höhe der zentralen Inseln und deren Durchmesser wurden als Abweichungen des Meßprofils von der idealen Kreisfunktion aufgefaßt und bestimmt. Die Rauheitsparameter arithmetischer Mittenrauhwert, Zehnpunkthöhe, Profilkuppenhöhe wurden nach Einteilung des Meßstreifens in ein zentrales und in ein peripheres Segment mit der Bezugslänge von 2 mm nach Hochpaßfilterung mit der Grenzwellenlänge von 0.4mm bestimmt. Es wurden jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen (\pm SD) angegeben. Die statistische Analyse wurde mit dem Wilcoxon Test (Mann-Whitney-U-Test) für unverbundene Stichproben durchgeführt. Statistische Signifikanz bestand bei einem $P < 0.05$. Die Tests wurden 2-seitig durchgeführt. Diese Arbeit wurde mit dem SPSS Programmpaket Version 6.0, MS Office V4.2, UBM Software V 2.6 und der Demosoftware Fringe V1.5 der Omeca Meßtechnik GmbH erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Änderung der kornealen Brechkraft

Die Brechkraft der epithelfreien Hornhäute der Kontrollgruppe betrug durchschnittlich 44.4 (± 1.9) Dioptrien. Das Schwind Keratom erzeugte mit dem Programm zur Korrektur einer sphärischen Myopie von -3 D eine durchschnittliche Brechkraftänderung auf 40.78 (± 1.31) Dioptrien und damit eine Korrektur von -3.5 D in Bezug auf die Kontrollgruppe. Die zusätzlichen Impulse des Programmes zur Vermeidung von zentralen Profilerhebungen (Anti-Central-Island100% Programm – ACI100) führten in der gleichen Korrekturgruppe zu einer mittleren Brechkraft von 40.55 (± 1.55) D. Das entspricht einer weiteren Abnahme auf -3.8 D. Der Aesculap Meditec MEL60 Laser erreichte in der -3 D Korrekturgruppe eine durchschnittliche Brechkraft von 40.98 (± 1.52) und somit eine Änderung der kornealen Refraktion um -3.4 D.

In der -6 D PRK Gruppe erzeugte das Schwind Keratom eine mittlere Brechkraftänderung von durchschnittlich -5.75 D auf 38.61 (± 1.19) D. Mit den zusätzlichen Impulsen des ACI100%-Programms stieg die mittlere Korrektur um weitere -1.2 D auf -7.0 D. Die dazugehörige mittlere Brechkraft betrug 37.51 (± 1.36) D. Der Aesculap Meditec Mel 60 Laser erzeugte in der gleichen Korrekturgruppe eine mittlere Brechkraftänderung um -6.75 D auf 37.64 (± 1.68) D. Die zusätzliche Applikation von Laserimpulsen zur Glättung der Oberfläche hatte keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Refraktion.

In der -9 D PRK Gruppe erreichte das Schwind Keratom eine Refraktionsänderung von -8.4 D auf durchschnittlich 35.93 (± 1.11) D und in Kombination mit dem ACI100% Programm von -9.4 D auf 35.01 (± 1.29) D. Der Meditec Laser erzielte eine durchschnittliche Brechkraftänderung um -8.7 D auf 35.67 (± 1.90) D. Die Hornhautbrechwerte in den Gruppen gleicher Korrekturen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander. In Abb. 10 sind die Hornhautbrechkräfte der verschiedenen Behandlungsgruppen graphisch dargestellt.

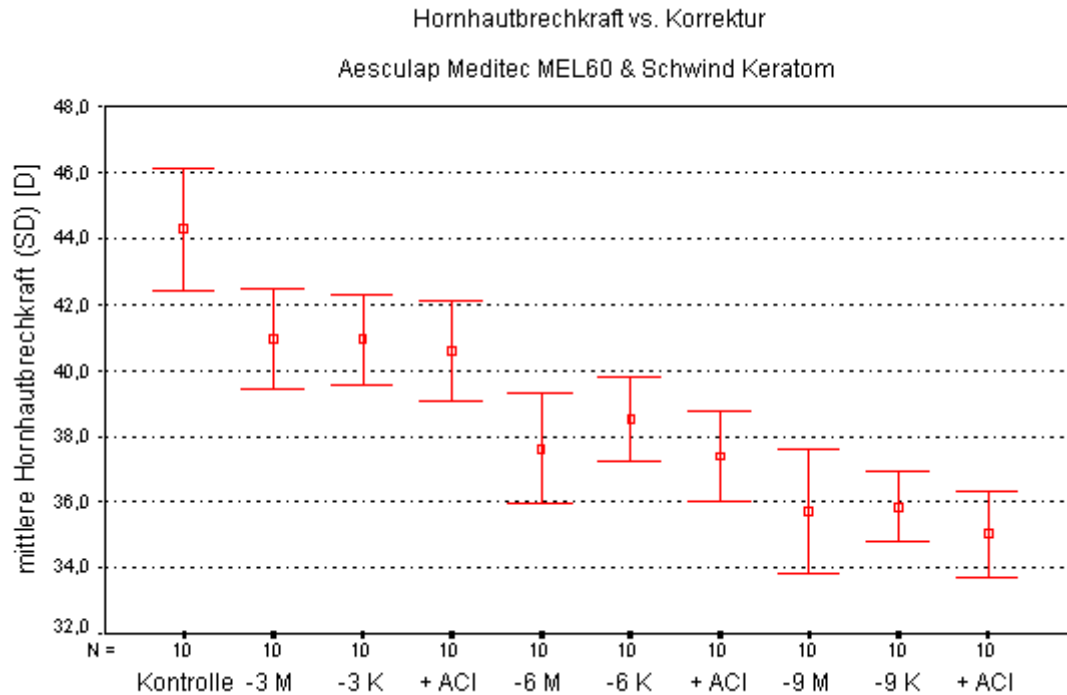


Abb. 10: Darstellung der Hornhautbrechkraften nach -3, -6, -9 D PRK mit dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser (M) und mit dem Schwind Keratom (K) ohne und in Kombination mit dem ACI100-Programm.

Der Meditec Laser induzierte in der -3 D PRK Gruppe eine Überkorrektur von 0.4 D und das Schwind Keratom von 0.5 D. Während beim Meditec Laser die Überkorrektur mit steigender Ablationstiefe weiter zunimmt (0.75 D bei -6 D), wird mit dem Schwind Keratom die -6 D und -9 D Korrektur mit 0.2 D bzw. 0.6 D unterschritten. Die zusätzlich Applikation einer Impulsserie zur Vermeidung von zentralen Profilkuppen erzeugt beim Schwind Keratom in der -6 D Gruppe eine Überkorrektur von 0.9 D und in der -9 D Gruppe von 0.4 D. Der Meditec Laser blieb um 0.3 D unter der Zielkorrektur von -9 D. In Abb. 11 sind die tatsächlich erreichten Korrekturen graphisch dargestellt.

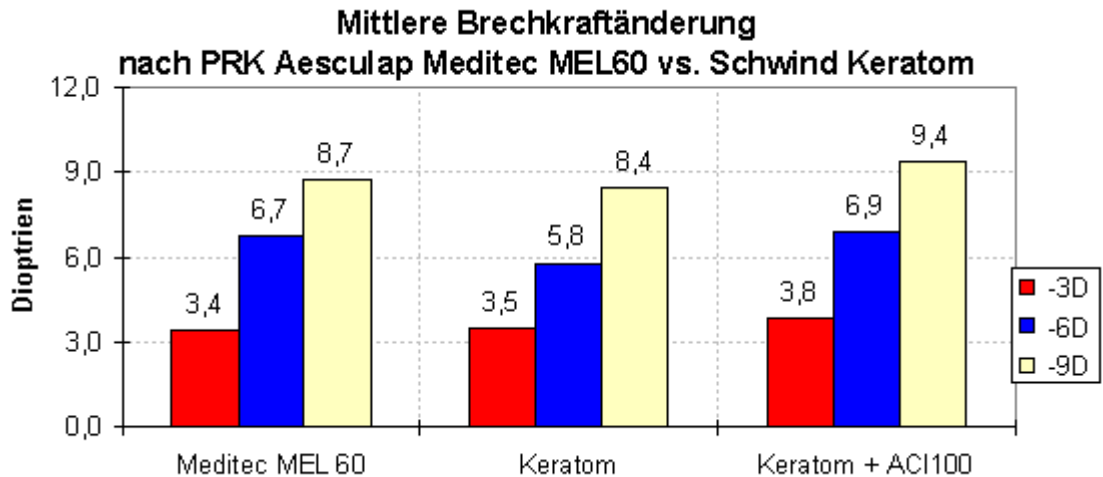


Abb. 11: Darstellung der tatsächlich erreichten Korrekturen nach PRK für -3, -6, -9 D mit dem Meditec Aesculap MEL 60 Laser und mit dem Schwind Keratom (n=100 Augen/ 10 Augen pro Gruppe).

Aus den Scheitelbrechwertänderungen lassen sich über die von Munnerlyn [76] aufgestellte Beziehung die dazugehörigen mittleren Ablationstiefen ableiten.

Um eine Korrektur von -3, -6 und -9 D zu erzielen, wurden mit dem Meditec Laser durchschnittlich im Zentrum 40.58 μm , 80.7 μm und 72.44 μm abgetragen. Das stimmt mit den Herstellerangaben für die Korrekturen von -3 und -6 D überein. Für -9 D wurden im Vergleich zu der vom Hersteller angegebenen Ablationstiefe von 79 μm mit einem Ablationsdurchmesser von 5 mm 6.56 μm zu wenig abgetragen. Das steht im Widerspruch zur errechneten Brechkraftänderung für diese Korrektur. Die Grenzen dieser Aussage werden in Kapitel 5.4 diskutiert.

Die mittleren Ablationstiefen nach Keratektomie mit dem Schwind Keratom betrugen für -3 D 43.02 μm ohne und 43.94 μm mit zentraler Impulsreihe (ACI 100% Programm). Das entspricht einer Differenz von 8.02 bzw. 6.94 μm zentraler Ablationstiefe im Vergleich zu den vom Hersteller angegebenen Abtragtiefen von 35 bzw. 37 μm . In der -6 D PRK Gruppe wurden zentrale Abtragtiefen von 72.96 μm bzw. 75.60 μm und eine Differenz von 6.96 bzw. 3.60 μm in Bezug auf die Herstellerdaten ermittelt. Nach der -9 D PRK wurden im Durchschnitt 66.48 D ohne bzw. 73.10 D mit ACI100%-Programm im Zentrum abgetragen. Die Differenz zu den Herstellerangaben beträgt hier 0.48 auf 66 μm bzw. 2.10 auf 71 μm . Die vorgegebenen, die errechneten Ablationstiefen und die Differenzen werden in Abb. 14 graphisch dargestellt.

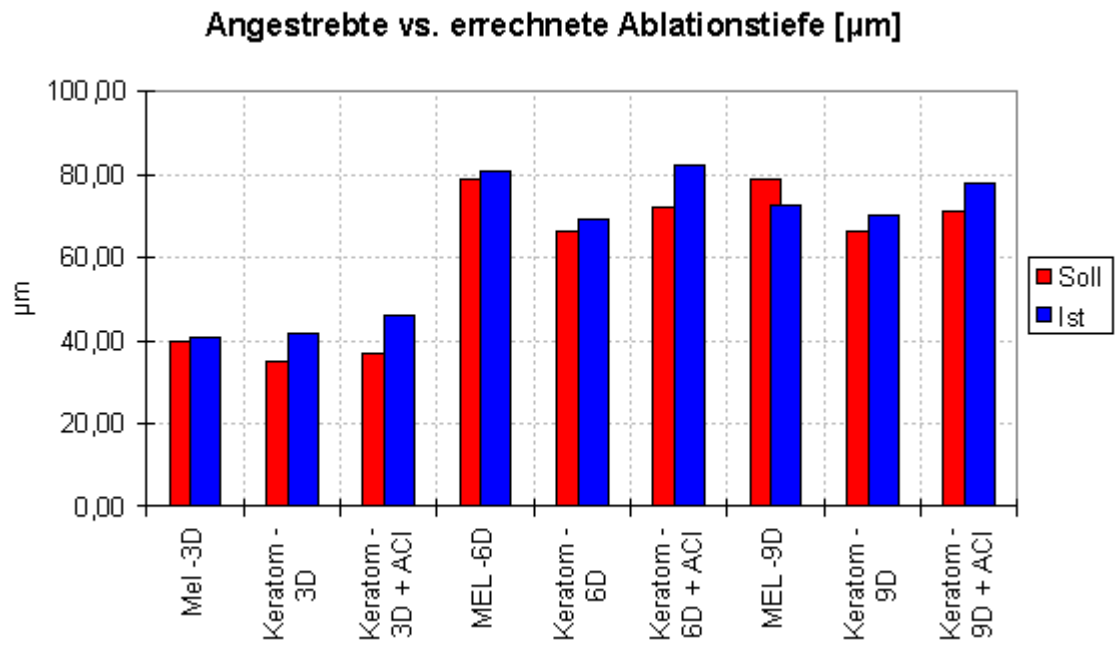


Abb. 12: Vergleichende Darstellung der angestrebten (soll) und tatsächlich (ist) erzielten Ablationstiefen (in μm) nach PRK für -3, -6, -9 D mit dem Meditec Aesculap MEL 60 Laser und mit dem Schwind Keratom.

4.2 Hornhautprofil

4.2.1 Gesamtprofilhöhe

Die epithelfreien Hornhäute der Kontrollgruppe besitzen ein sphärisches Profil mit einer durchschnittlichen Gesamtprofilhöhe R_y (Summe der maximalen Profilkuppenhöhe und Profiltaltiefe) von $6.18 (\pm 0.91) \mu\text{m}$ (Abb. 13).

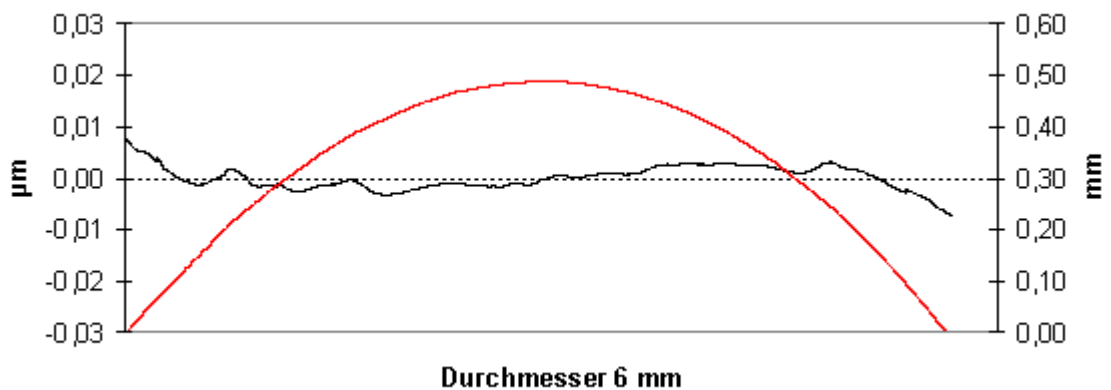


Abb. 13: Profil einer epithelfreien Hornhaut (rot) und seiner Abweichungen von der idealen Kreisfunktion (schwarz) (linke Achse – Profilhöhe in μm nach Subtraktion von der Kreisfunktion, rechte Achse Gesamtprofil des Hornhautprofils in mm).

Das sphärische Hornhautprofil wird nach PRK mit dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser nur unwesentlich beeinflusst. Die mittleren Gesamtprofilhöhen nehmen mit steigender Korrektur symmetrisch zu, wobei der sphärische Charakter des Gesamtprofils erhalten bleibt. R_y betrug für die -3 D Gruppe $8.45 (\pm 1.76) \mu\text{m}$, für die -6 D Gruppe $9.80 (\pm 1.86) \mu\text{m}$ und $9.88 (\pm 2.48) \mu\text{m}$ in der -9 D Gruppe. Das entspricht einer statistisch signifikanten Zunahme der Gesamtprofilhöhe gegenüber der Kontrollgruppe um 37% bzw. um 59 % ($p=0.0051$). Die Applikation einer zusätzlichen Impulsserie zur Glättung der Oberfläche nach einer -6 D PRK führte zu einer statistisch signifikanten ($p=0.0051$) Reduktion der Gesamtprofilhöhe von $9.80 (\pm 1.86) \mu\text{m}$ auf durchschnittlich $7.35 (\pm 1.49) \mu\text{m}$ um 40%, ohne die Profilform wesentlich zu beeinflussen. Dabei werden annähernd die Dimensionen der Kontrollgruppe erreicht. Insgesamt liegt das optische Zentrum in allen mit diesem Laser behandelten Gruppen unterhalb des Niveaus und deutet eine Überkorrektur an (Abb. 14).

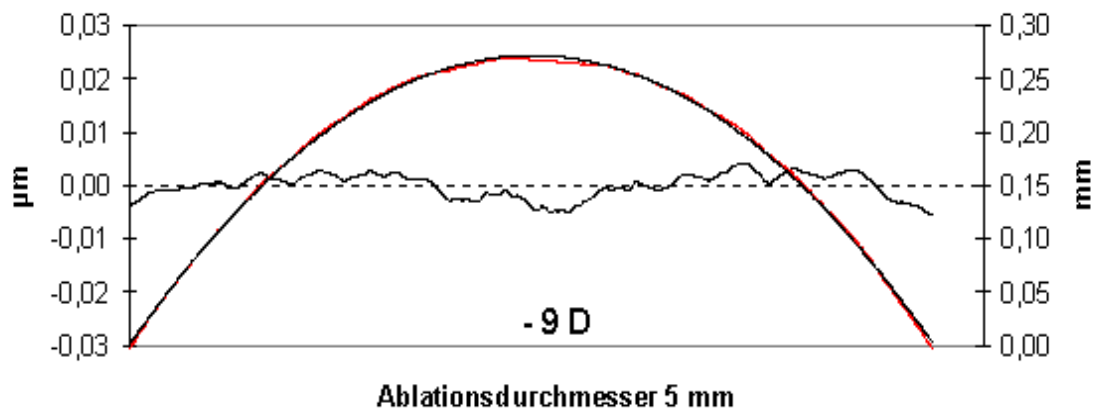
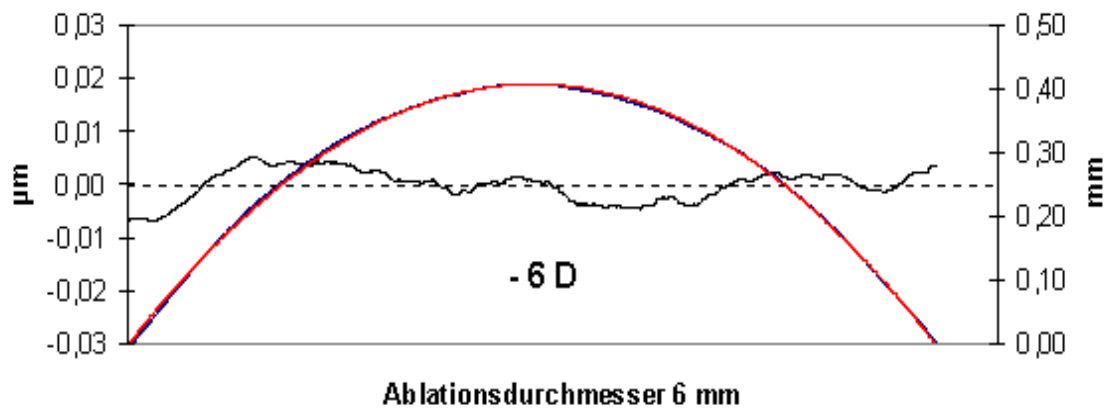
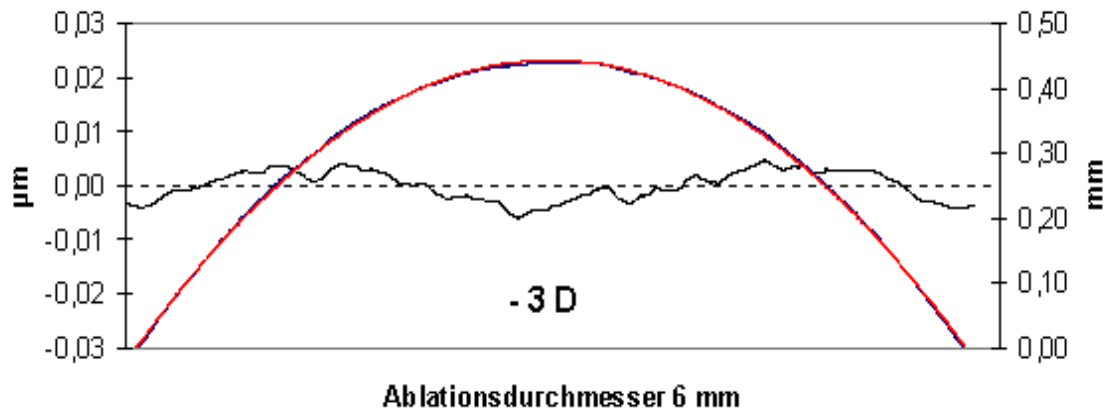


Abb. 14: Hornhautprofil (rot), angepaßte ideale Kreisfunktion (schwarz) und das Profil nach Subtraktion beider Profile (schwarz) nach -3, -6, -9 D (oben, Mitte, unten) Excimer Laser PRK mit dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser.

Die Ablation mit dem Schwind Keratom induzierte mit steigender Korrektur erhebliche Abweichungen vom sphärischen Idealprofil. Die mittleren Gesamtprofilhöhen Ry nach -3, -6 und -9 D PRK Korrekturen betrugen 15.10 (± 1.04) μm , 26.45 (± 1.39) μm und 22.10 (± 1.49) μm . Das entspricht einer Zunahme um 144%, 328% und 258% gegenüber der Kontrollgruppe. Die zusätzliche Applikation einer zentralen Laserimpulsreihe (ACI100%-Programm) zur Prävention zentraler Profilkuppen („Central Islands“) führte zu keinem wesentlichen Ausgleich der induzierten Profilabweichungen. Die mittlere Gesamtprofilhöhe Ry in der -3 D Gruppe betrug 14.10 (± 1.42) μm und wurde gegenüber der Gruppe ohne zentrale Impulsreihe durchschnittlich um 16% gesenkt. Für die Gruppe von -6 D war die ACI100 Prozedur mit einer durchschnittlichen Reduktion der Profilabweichungen um 13% auf 25.68 (± 1.51) μm verbunden, während sie nach der Korrektur von -9 D bei 21.25 (± 1.40) μm um 15% niedriger lag. Insgesamt konnten die zentralen Profilabweichungen durch die zusätzliche Anwendung des ACI100-Programms durchschnittlich nur um 15% reduziert werden.

Die erzeugten Gesamtprofilhöhen Ry beider Excimer Laser unterschieden sich statistisch hoch signifikant von einander ($P < 0.0051$) (Abb. 15).

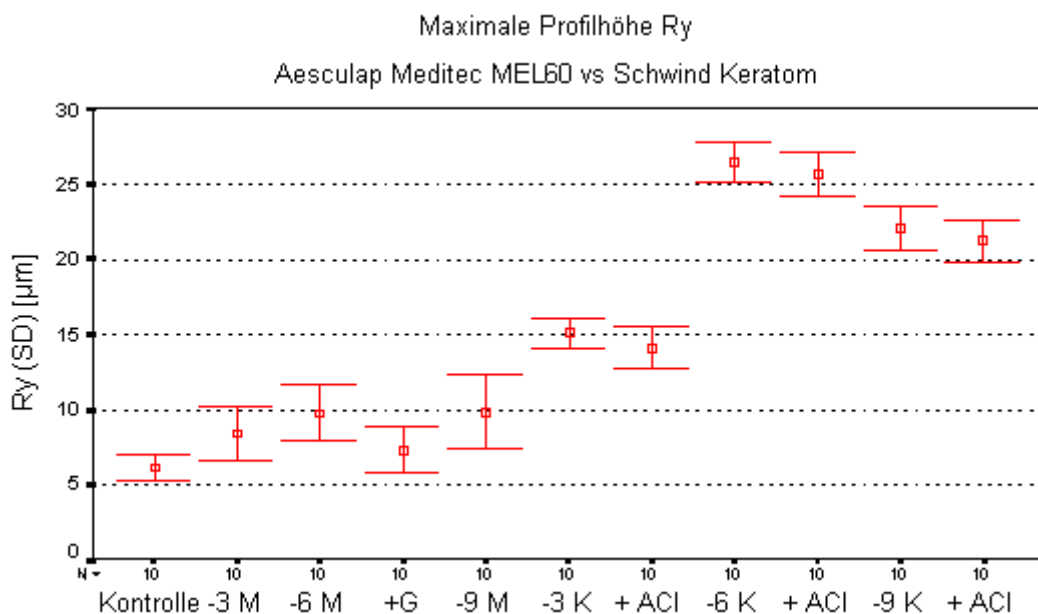


Abb. 15: Gesamtprofilhöhe Ry nach PRK-Korrektur von -3, -6, -9 D mit dem Aesculap Meditec Mel 60 Laser (M) und dem Schwind Keratom (K) (G – Glättungsimpulse nach -6D mit Meditec Laser; ACI – Programm zur Prävention zentraler Profilkuppen).

4.2.2 Zentrale Profilvereigenschaften (sog. zentrale Inseln)

Während die Gesamtprofilhöhe in der Kontrollgruppe und in den mit dem Meditec Laser behandelten Gruppen in Bezug auf das ideale sphärische Profil relativ homogen erschien, traten zum Teil erhebliche Profilabweichungen nach der Behandlung mit dem Schwind Keratom auf. Sie spiegeln die im klinischen Alltag beobachteten Phänomene der zentralen Profilkuppen, der sog. Central Islands wider. (siehe Begriffsdefinition im Abschnitt Material und Methoden). Die zentralen Profilerhebungen H wurden von parazentralen, ringförmig verlaufenden Vertiefungen T begleitet.

In allen 3 Gruppen erzeugte die großflächige Ablation mit dem Schwind Keratom zentrale, aus dem Idealniveau herausragende, Profilkuppen. Die durchschnittliche Höhe betrug nach der -3 D PRK $7.39 (\pm 0.34) \mu\text{m}$ und stieg auf $16.31 (\pm 1.06) \mu\text{m}$ bzw. $15.06 (\pm 0.96) \mu\text{m}$ in der -6 und in der -9 D PRK Serie. Die Relation zwischen der Profilkuppenhöhe und der Abtragtiefe ist mit 21 - 25% relativ konstant, so dass ein "Inselfaktor" postuliert werden könnte. Die Applikation zentraler Zusatzimpulse (ACI100%-Programm) soll die Entstehung derartiger Profilabweichungen verhindern. Die Profilkuppen wurden in Kombination mit dem ACI100% Programm auf $7.07 (\pm 0.31) \mu\text{m}$, $14.48 (\pm 1.12) \mu\text{m}$ und $12.50 (\pm 0.82) \mu\text{m}$ in den -3, -6, -9 D PRK Serien reduziert. Obgleich der Effekt statistisch signifikant ist, bleiben die laserspezifischen Profilkonstellationen und damit die Profilkuppen bestehen. Die Profilkuppenhöhe konnte durch das ACI 100%-Programm um durchschnittlich 4% auf 18-20 % der Abtragtiefe gesenkt werden (Abb. 16).

Der Durchmesser der zentralen Profilerhebungen, gemessen als Strecke zwischen den Schnittpunkten mit der y-Achse, betrug für die -3, -6, -9 D PRK's $1.66 (\pm 0.12) \text{ mm}$, $1.70 (\pm 0.13) \text{ mm}$ und $1.45 (\pm 0.10) \text{ mm}$ ohne bzw. $1.60 (\pm 0.11) \text{ mm}$, $1.62 (\pm 0.10) \text{ mm}$ und $1.40 (\pm 0.09) \text{ mm}$ mit ACI100%-Programm. Der Durchmesser war in der - 9 D PRK Gruppe statistisch signifikant geringer als in den anderen Gruppen ($P < 0.0093$). Das ACI-100% Programm reduzierte den Durchmesser der Profilkuppen nicht signifikant. Errechnet man die Brechkraft der zentralen Profilkuppe aus der Höhe und dem Durchmesser nach der von Munnerlyn aufgestellten Beziehung, so betragen sie 8 D, 17 D und 22.25 D ohne ACI-Programm und 8 D, 16.5 D und 19.1 D mit ACI-Programm. Bezogen auf die

angestrebte Korrektur von -3 D, -6 D und -9 D ergibt sich ein durchschnittlicher „Inselfaktor“ von 2.5 der beabsichtigten Korrektur.

Die zentralen Profilkuppen traten in Zusammenhang mit einem parazentralen ringförmigen Profiltal auf. Die mittlere Tiefe betrug für die Korrektur von -3 D $7.71 (\pm 0.75) \mu\text{m}$ und stieg auf $10.14 (\pm 0.45) \mu\text{m}$ nach -6 D. Die Profiltäler in der -9 D Gruppe waren, nachdem der Ablationsdurchmesser von 6 auf 5 mm reduziert wurde, mit $7.04 (\pm 0.65) \mu\text{m}$ mit der -3 D Gruppe vergleichbar. Die Applikation des ACI100 Programmes führte mit Ausnahme der -3 D Gruppe zu einer geringgradigen Vertiefung des Profils.

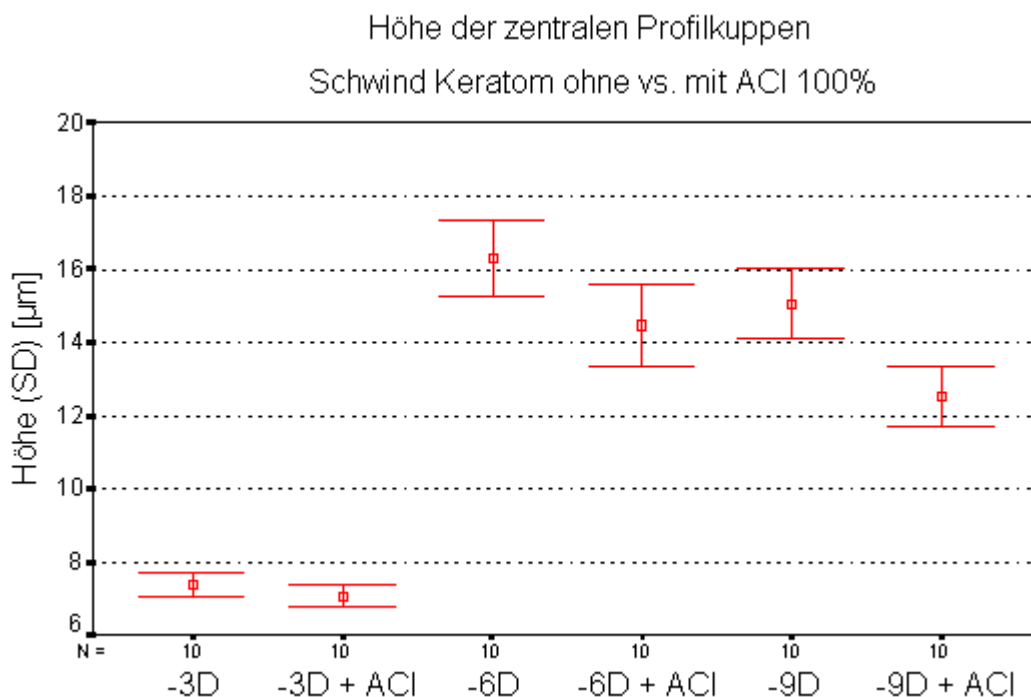


Abb. 16: Mittlere Höhe der zentralen Profilkuppen nach Excimer Laser PRK zur Korrektur von -3 , -6 und -9 D mit dem Schwind Keratom unter Verwendung des Anti-Central-Island Programmes (ACI).

Insgesamt bleibt die Applikation zusätzlicher Impulse zur Prävention zentraler Profilunregelmäßigkeiten unter den hier getesteten Bedingungen hinter den Erwartungen zurück. Sie können mit diesem Programm nicht suffizient eliminiert werden. Die erreichte Abnahme der Profilkuppen wird durch die Vertiefung der parazentralen Randzone ausgeglichen, so dass die absolute Höhe, gemessen als Gesamtprofilhöhe, nahezu unverändert bleibt. Die Gesamtprofilhöhe steigt mit zunehmender Abtragtiefe. Eine Verkleinerung des Ablationsdurchmessers bewirkt sowohl die Reduktion Gesamtprofilhöhe als auch des Inselfaktors.

Im folgendem Abschnitt werden die Profileigenschaften der Hornhäute nach der Excimer Laser PRK mit dem Schwind Keratom unter Verwendung des Programms zur Vermeidung zentraler Profilkuppen dargestellt. Um die Profilabweichungen hervorzuheben, die im Vergleich zum Gesamtprofil der Hornhaut eine Größenordnung kleiner sind, wurde an das Hornhautprofil (rot dargestellt) eine Kreisfunktion (schwarz) angepaßt und vom Hornhautprofil subtrahiert. Die Kreisfunktion dient als Referenz- bzw. Mittellinie. Profilabweichungen nach oben und nach unten beziehen sich somit auf die Lage zur Kreisfunktion (Abb. 17, Abb. 18, Abb. 19).

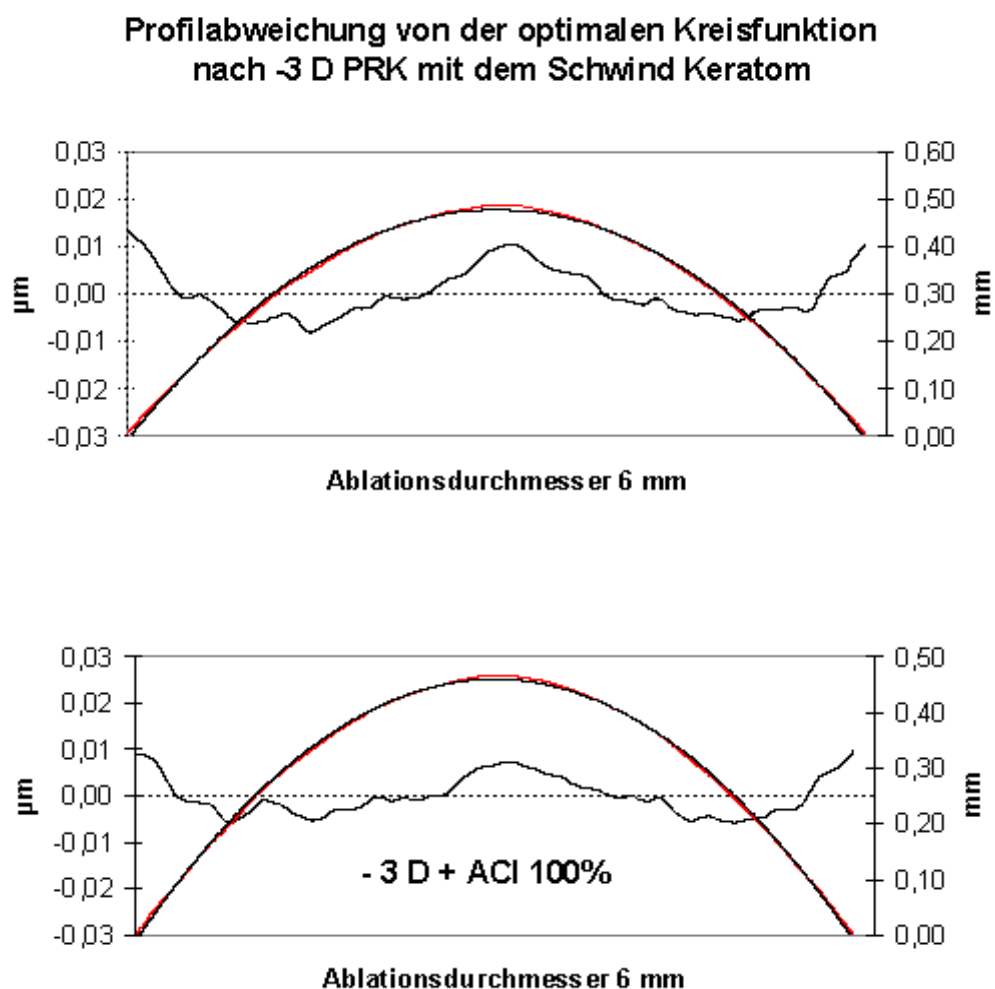
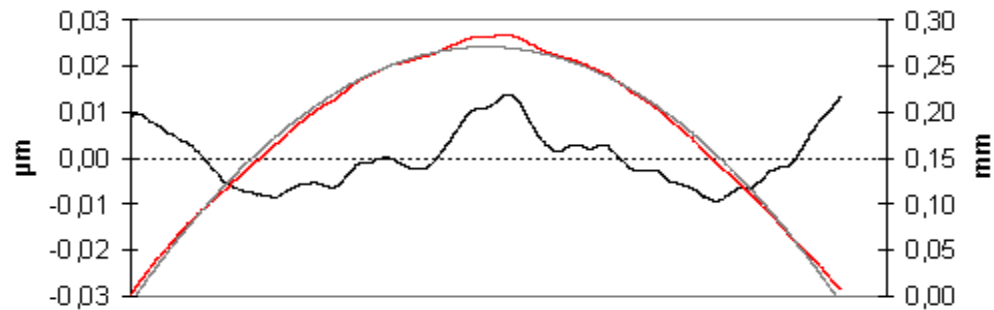


Abb. 17: Darstellung der Profilabweichungen (schwarz) als Differenz des Hornhautprofils (rot) und der daran angepaßten optimalen Kreisfunktion (grau) in μm (linke Achse) nach -3 D PRK mit dem Schwind Keratom (oben) unter Verwendung des ACI-100% Programmes zur Vermeidung von zentralen Profilkuppen (unten) (Gesamtprofilhöhe in mm - rechte Achse).

**Profilabweichungen von der optimalen Kreisfunktion
nach -6D PRK mit dem Schwind Keratom**



-6 D PRK + ACI 100%

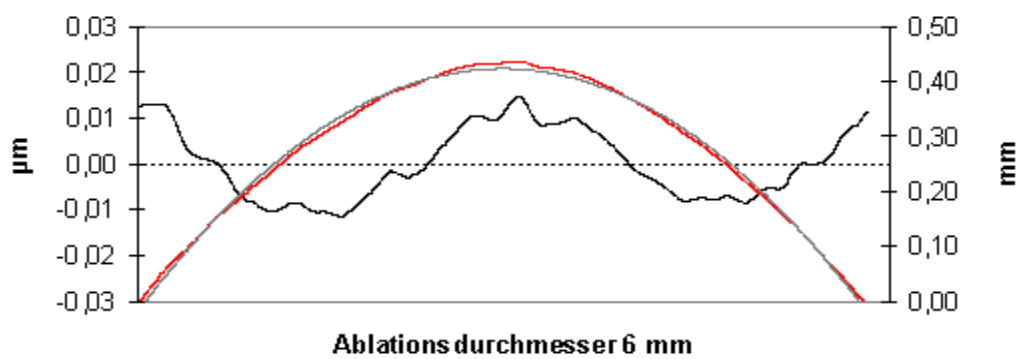
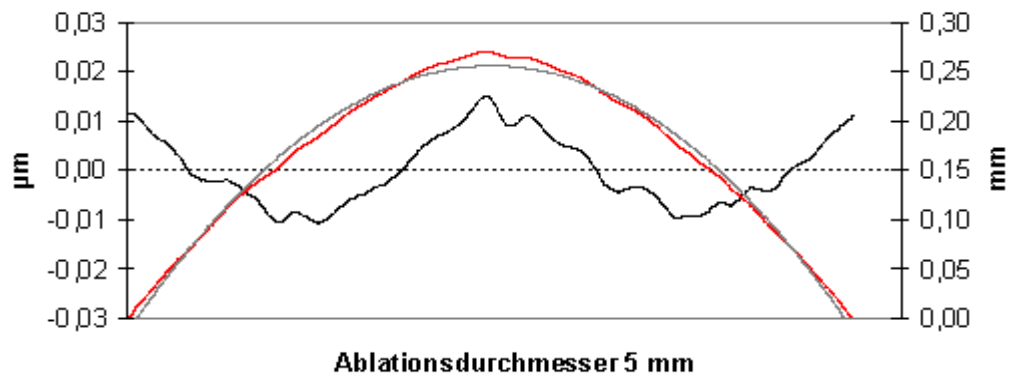


Abb. 18: Darstellung der Profilabweichungen (schwarz) als Differenz des Hornhautprofils (rot) und der daran angepaßten optimalen Kreisfunktion (grau) in μm (linke Achse) nach -6 D PRK mit dem Schwind Keratom (oben) unter Verwendung des ACI-100% Programmes zur Vermeidung von zentralen Profilkuppen (unten) (Gesamtprofilhöhe in mm - rechte Achse).

**Profilabweichungen von der optimalen Kreisfunktion
nach -9 D PRK mit dem Schwind Keratom**



-9 D PRK + ACI 100%

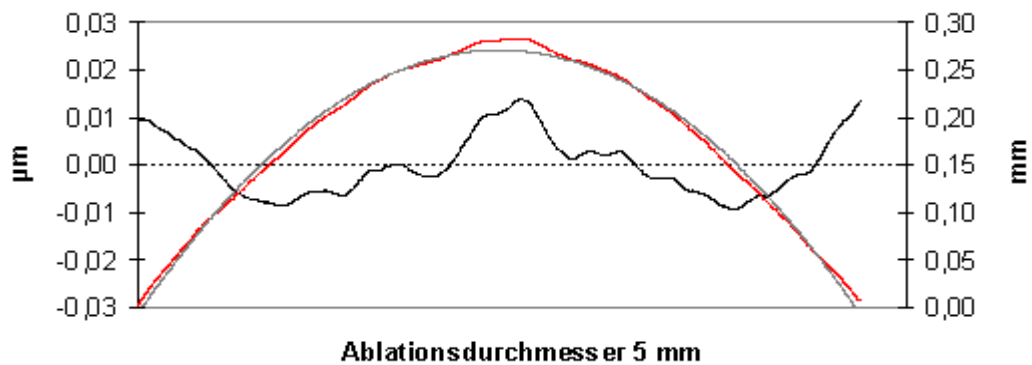


Abb. 19: Darstellung der Profilabweichungen (schwarz) als Differenz des Hornhautprofils (rot) und der daran angepaßten optimalen Kreisfunktion (grau) in μm (linke Achse) nach -9 D PRK mit dem Schwind Keratom (oben) unter Verwendung des ACI-100% Programmes zur Vermeidung von zentralen Profilkuppen (unten).

4.3 Oberflächenrauheit

4.3.1 Kontrollgruppe

Die stromale Oberfläche der unbehandelten, epithelfreien Kontrollgruppe hat eine glatte, homogene Struktur und weist keine wesentlichen Unregelmäßigkeiten auf (Abb. 20). Der arithmetische Mittenrauhwert und die Zehnpunkthöhe betragen $0.75 (\pm 0.02) \mu\text{m}$ bzw. $2.12 (\pm 0.26) \mu\text{m}$.

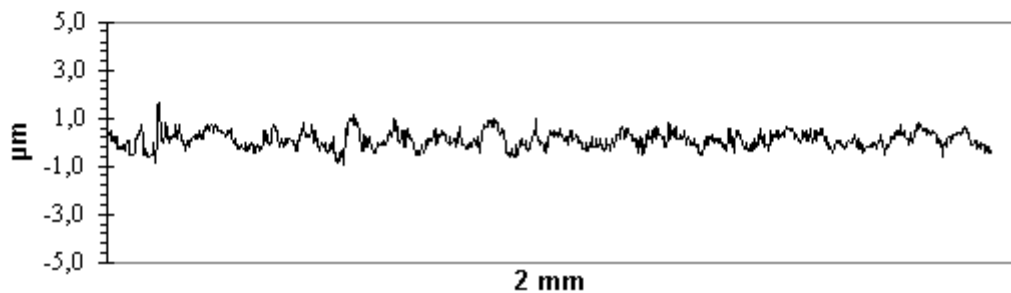


Abb. 20: Silikonabguß der stromalen Oberfläche nach Entfernung des Epithels im optischen Zentrum der Hornhaut (Durchmesser 2 mm, 80x Vergrößerung) (oben) und das dazugehörige Rauheitsprofil nach Hochpaßfilterung (0.4 mm Grenzwellenlänge, 2 mm Meßstrecke).

4.3.2 Großflächige Ablation mit dem Schwind Keratom

Die Ablation mit Impulsen der Größe der gesamten optischen Zone über der Bandmaske erzeugte am Schwind Keratom ebenfalls eine glatte stromale Oberfläche. Dabei wurden in der Peripherie konzentrische Ringe, die den unterschiedlichen Blendendurchmessern entsprechen, auf der Hornhaut abgebildet (Abb. 21). Mit steigender Korrektur fällt neben der Zunahme unregelmäßiger, rauherer Strukturen, insbesondere eine zentrale Profilkuppe auf. Diese Abweichung vom Idealprofil übersteigt die Dimensionen der Rauheit und bleibt deshalb bei der Berechnung der Rauheit des Mikroprofils unberücksichtigt.

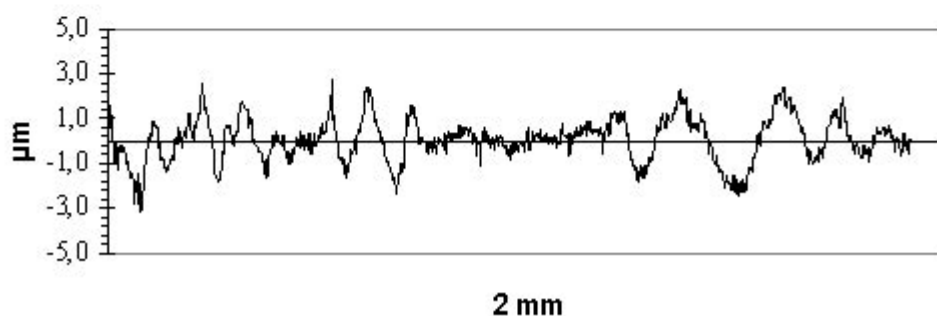
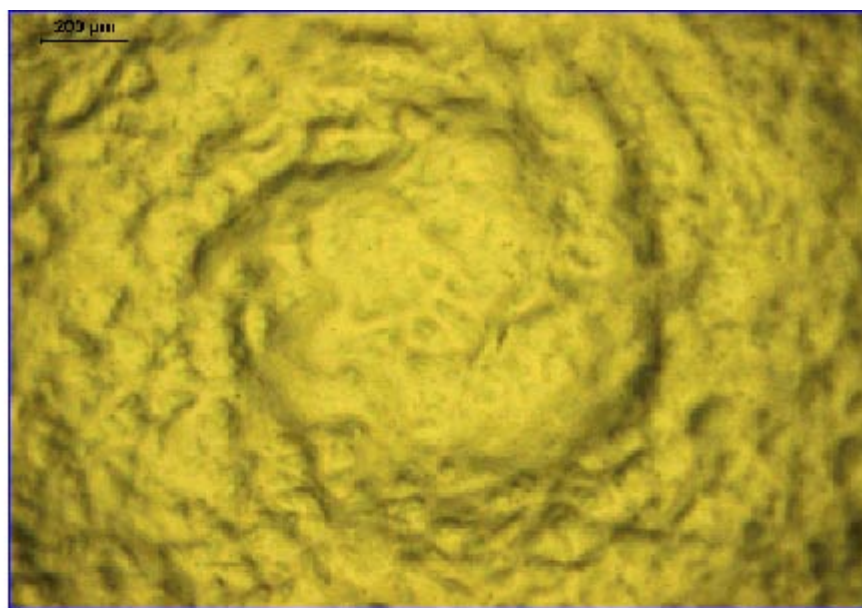


Abb. 21: Silikonabguß der stromalen Oberfläche im optischen Zentrum der Hornhaut (Durchmesser 2 mm, 80x Vergrößerung) nach -6 D PRK mit großflächigen Impulsen des Schwind Keratoms mit Blendenbandmaske (oben) und das dazugehörige Rauheitsprofil nach Hochpaßfilterung (0.4 mm Grenzwellenlänge, 2 mm Meßstrecke) (unten). Im Zentrum fällt eine glatte Profilkuppe auf. Die Peripherie ist durch die konzentrischen Ringstrukturen gekennzeichnet.

Die mittlere Rauheit des optischen Zentrums betrug $0.86 (\pm 0.06) \mu\text{m}$ für die Korrektur von -3 D $1.16 (\pm 0.11) \mu\text{m}$ für -6 D und $1.15 (\pm 0.12) \mu\text{m}$ für -9 D. Die dazugehörigen Zehnpunkthöhen lagen bei $3.21 (\pm 0.29) \mu\text{m}$, $4.55 (\pm 0.38) \mu\text{m}$ und $4.52 (\pm 0.31) \mu\text{m}$. Im optischen Zentrum nahm in der -3 D Serie die Rauheit der stromalen Oberfläche gegenüber der Kontrollgruppe um 15 % und die Zehnpunkthöhe um 51% zu. In den -6 D und -9 D PRK Versuchsreihen lag die Zunahme der Rauheit bei 55 % bzw. 53% und der Zehnpunkthöhe bei 115% bzw. 113%. Die Verdopplung der Korrektur von -3 auf -6 D führte zu einer durchschnittlichen Zunahme beider Parameter um 35% bzw. 42% (Abb. 22).

Die Rauheit der Randzone betrug $0.93 (\pm 0.11) \mu\text{m}$ in der - 3 D Korrekturgruppe und lag damit durchschnittlich 7.5 % höher als im optischen Zentrum. Die Rauheit der Randzone nach der -6 D und -9 D PRK lag bei $1.31 (\pm 0.10) \mu\text{m}$ bzw. $1.37 (\pm 0.14) \mu\text{m}$ und damit um 13 % bzw. 19 % über der des optischen Zentrums. Im Vergleich zur Kontrollgruppe nahm die Rauheit in der Peripherie um 24%, 75 % und 83 % für die 3 Korrekturen zu.

Die Verdoppelung der Korrektur von - 3 D auf -6 D führte zu einer Zunahme der peripheren Rauheit um 41 %. Die Reduktion des Ablationsdurchmessers von 6 mm auf 5 mm hingegen führte bei gleicher Ablationstiefe zu einer Steigerung der peripheren Rauheit um 5%.

Die Zehnpunkthöhe betrug für die entsprechenden Korrekturen im Bereich der Peripherie beim Schwind Keratom $3.61 (\pm 0.37) \mu\text{m}$, $4.96 (\pm 0.53) \mu\text{m}$ und $5.09 (\pm 0.53) \mu\text{m}$. Das entspricht einer prozentualen Zunahme von 70 %, 134 % bzw. 140 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen der -3 und -6 D PRK lag bei 37%. Die Reduktion des Ablationsdurchmessers auf 5 mm führte zu einer Zunahme um 3%.

Rauheit und Zehnpunkthöhe unterscheiden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl im optischen Zentrum als auch in der Peripherie statistisch signifikant ($p < 0.001$) voneinander.

Die Reduktion des Ablationsdurchmessers von 6 auf 5 mm führte bei gleicher Ablationstiefe zu keinem signifikanten Unterschied in den Gruppen der -6 und - 9 D Korrektur des Schwind Keratoms.

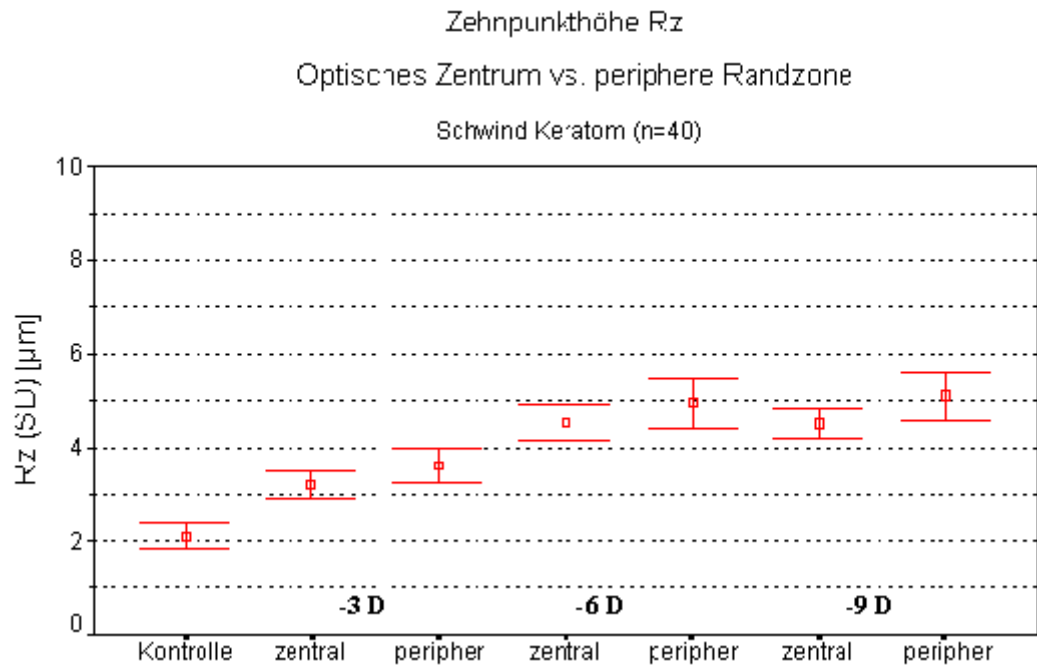


Abb. 22: Zehnpunkthöhe Rz nach -3, -6, -9 D PRK mit dem Schwind Keratom in der zentralen und peripheren Hornhautoberfläche (jeweils 2mm Meßstrecken).

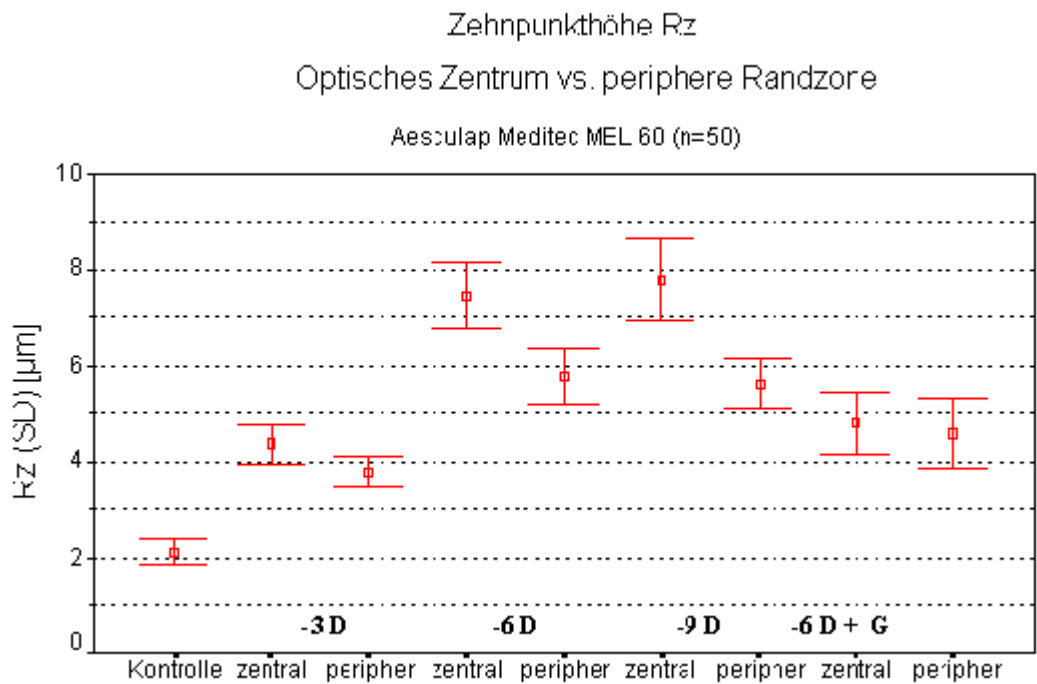


Abb. 23: Zehnpunkthöhe der Oberfläche des optischen Zentrums und der Randzone nach PRK mit dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser nach Korrektur von -3, -6 und 9D (G – Glättungsimpulse) (n=50 Augen, 10 Augen pro Gruppe)

4.3.3 Spaltförmige Ablation mit dem Aesculap Meditec Mel 60 Excimer Laser

Im Gegensatz zum Schwind Keratom erzeugt der spaltförmige, über die Irisblende geführte Laserimpuls des Aesculap Meditec Lasers, eine deutlich rauhe, unregelmäßig strukturierte Oberfläche, die mit steigender Ablationstiefe und Korrektur zunimmt. Da die Irisblende mit kleiner Schrittweite verengt wird, bilden sich keine Blendenkanten auf der Hornhaut ab (Abb. 24).

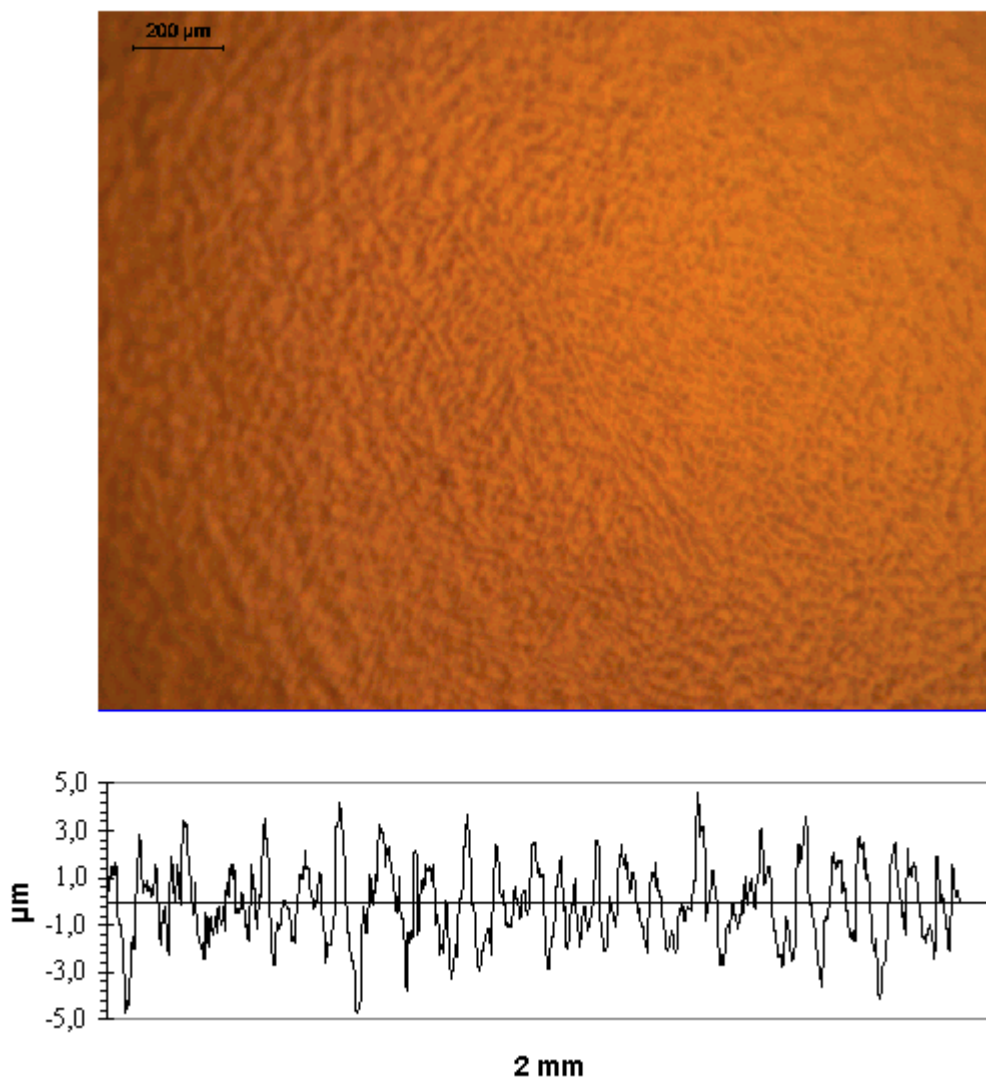


Abb. 24: Silikonabguß der stromalen Oberfläche im optischen Zentrum der Hornhaut (Durchmesser 2 mm, 80x Vergrößerung) nach -6 D PRK mit dem spaltförmigen Laserimpuls des Aesculap Meditec Excimer Lasers und das dazugehörige Rauheitsprofil nach Hochpaßfilterung (0,4 mm Grenzwellenlänge, 2 mm Meßstrecke).

Der Aesculap MEL 60 Excimer Laser induzierte eine zentrale mittlere Rauheit von $0.96 (\pm 0.09) \mu\text{m}$ bei einer Korrektur von -3 D, $1.51 (\pm 0.11) \mu\text{m}$ bei -6 D und $1.63 (\pm 0.13) \mu\text{m}$ bei -9 D. Das entspricht einer prozentualen Zunahme von 28 %, 101 % und 117 %. Die Verdopplung der Korrektur von -3 D auf -6 D führte zu einer Steigerung um 73% (Abb. 23).

Die Steigerung der Korrektur auf -9 D erzeugte bei gleicher Ablationstiefe und reduziertem Durchmesser eine weitere Zunahme um 16%.

Die Zehnpunkthöhe lag mit $4.36 (\pm 0.40) \mu\text{m}$, $7.47 (\pm 0.71) \mu\text{m}$ bzw. $7.79 (\pm 0.87) \mu\text{m}$ sogar um 106 %, 252 % bzw. 267% über dem Wert der Kontrollgruppe.

Der Unterschied bezüglich der Verdoppelung der Korrektur von -3 auf -6 D beträgt 146%. Die Verkleinerung des Durchmessers auf 5 mm für -9 D führte zu einer Zunahme von nur 15%.

Die periphere Rauheit betrug $0.83 (\pm 0.09) \mu\text{m}$, $1.28 (\pm 0.12) \mu\text{m}$ und $1.45 (\pm 0.16) \mu\text{m}$ für die 3 Korrekturen und war damit um 16 % bzw. um 12 % niedriger als im optischen Zentrum.

Die Zehnpunkthöhe der Peripherie stieg um 13 %, 23 % bzw. um 28 % auf $3.78 (\pm 0.34) \mu\text{m}$ für -3 D, $5.78 (\pm 0.58) \mu\text{m}$ für -6 D und $5.63 (\pm 0.52) \mu\text{m}$ für -9 D. Die Unterschiede von Rauheit und Zehnpunkthöhe bezüglich der Korrektur und der Lokalisation zentral bzw. peripher sind statistisch signifikant ($p < 0.001$).

Die Parameter konnten im optischen Zentrum nach der zusätzlichen Applikation von Glättungsimpulsen in der -6 D PRK MEL 60 Laser Gruppe um 40% auf $1.08 (\pm 0.20) \mu\text{m}$ für die Rauheit und um 56% auf $4.8 (\pm 0.63) \mu\text{m}$ für die Zehnpunkthöhe signifikant reduziert werden. In der Randzone wurde die Rauheit auf $1.11 (\pm 0.26) \mu\text{m}$ und die Zehnpunkthöhe auf $4.58 (\pm 0.73) \mu\text{m}$ gesenkt. Rauheit und Zehnpunkthöhe sind mit den Werten nach der -3 D Korrektur vergleichbar (Abb. 25).

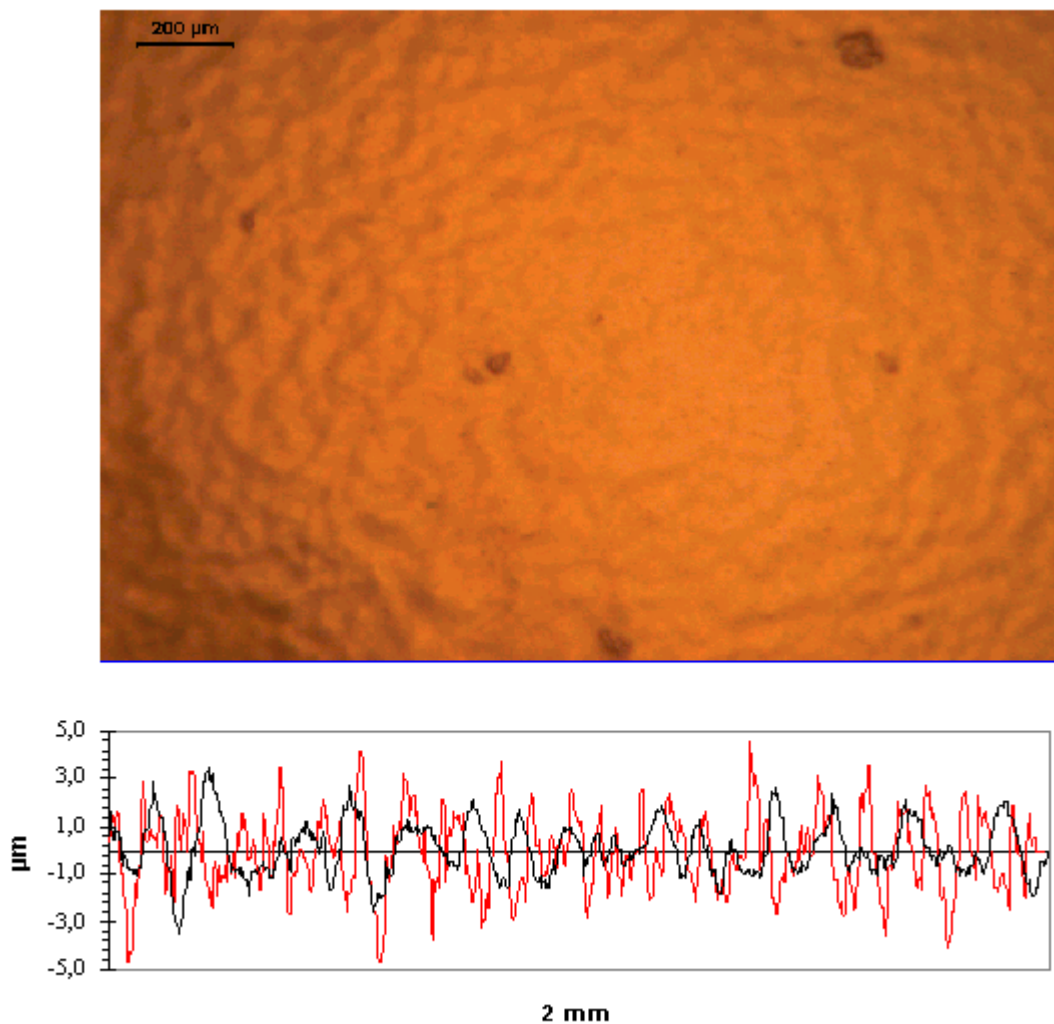


Abb. 25: Silikonabguß der stromalen Oberfläche im optischen Zentrum der Hornhaut (Durchmesser 2 mm, 80x Vergrößerung) nach -6 D PRK mit dem spaltförmigen Laserimpuls des Aesculap Meditec Excimer Lasers und Glättung der Oberfläche mit der Immersionstechnik (oben) und das dazugehörige Rauheitsprofil (schwarz) im Vergleich zur -6 D Oberfläche ohne Glättung (rot) nach Hochpaßfilterung (0.4 mm Grenzwellenlänge, 2 mm Meßstrecke).

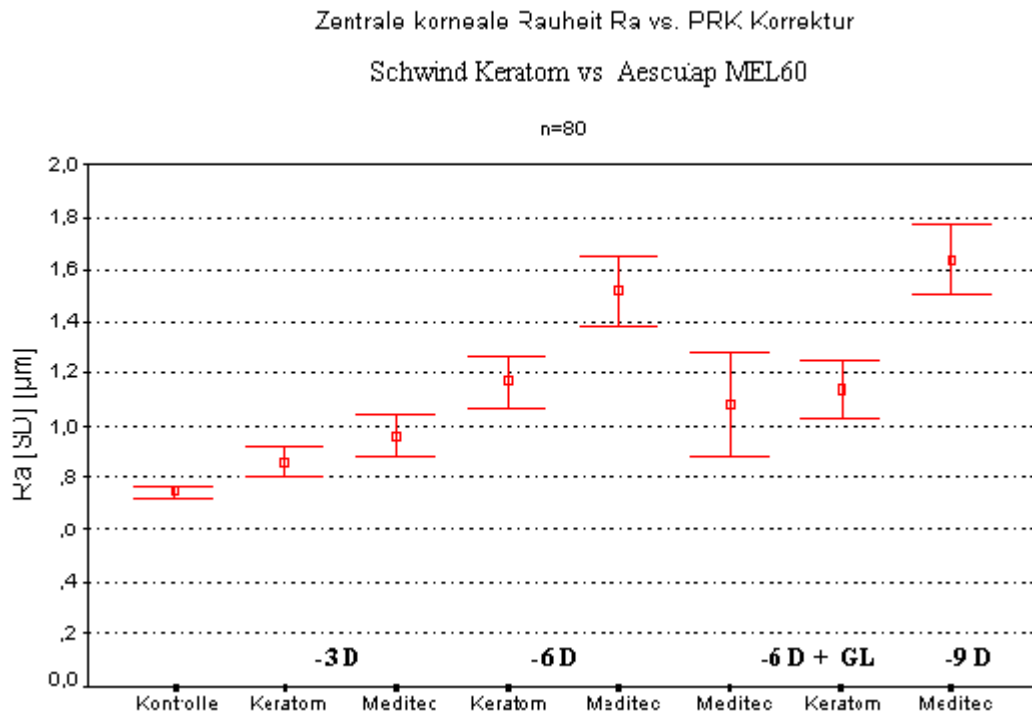


Abb. 26: Beziehung zwischen kornealer Rauheit im optischen Zentrum und der Korrektur nach PRK mit dem Schwind Keratom und dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser (n=80 Augen, 10 Augen pro Gruppe; GL – Glättungsimpulse)

Die mittlere Rauheit des optischen Zentrums nimmt nach großflächiger Ablation mit dem Schwind Keratom mit 14.6%, 54.6 bzw. 53.3 % in den Korrekturen von -3, -6 und -9 D relativ moderat zu. Im Gegensatz dazu erzeugt die Applikation des über der Irisblende geführten spaltförmigen Laserimpulses des Aesculap Meditec MEL60 Lasers eine im Vergleich zur Kontrollgruppe um 28.0%, 101.3% bzw. 117.3% größere Rauheit. Sie liegt damit im Durchschnitt um 50% höher als beim Schwind Keratom (Abb. 26).

Beim Schwind Keratom nimmt die Rauheit vom optischen Zentrum zur Peripherie um durchschnittlich 12 % zu, während sie beim Meditec Laser um durchschnittlich 15 % sinkt. In Abbildung 27 ist die Rauheit im optische Zentrum nach PRK mit beiden Lasern für die 3 Korrekturstufen dargestellt.

Bezieht man die entstandene Rauheit auf die Ablationstiefe, so erzeugte das Schwind Keratom nach einer PRK von -3 D eine durchschnittliche Rauheit von 0.025 µm pro µm Abtragtiefe, 0.018 µm/µm für -6 D und 0.018µm/µm für -9 D PRK. Sie beträgt nach der Behandlung mit dem MEL 60 Laser 0.024 µm/µm, 0.019 µm/µm und 0.021 µm/µm in den 3 Korrekturstufen. Bezieht man die Rauheit auf die

angestrebte Korrektur in Dioptrien, so wurde mit dem Schwind Keratom eine mittlere Rauheit von 0.28 μm pro korrigierter Dioptrie in der -3 D PRK Gruppe, 0.19 $\mu\text{m}/\text{D}$ in der -6 D und 0.13 $\mu\text{m}/\text{D}$ in der -9 D PRK Gruppe erzeugt. Nach Ablation mit dem Meditec MEL 60 Laser waren es 0.32 $\mu\text{m}/\text{D}$, 0.25 $\mu\text{m}/\text{D}$ bzw. 0.18 $\mu\text{m}/\text{D}$ für -3, -6 bzw. -9 D (Abb. 27).

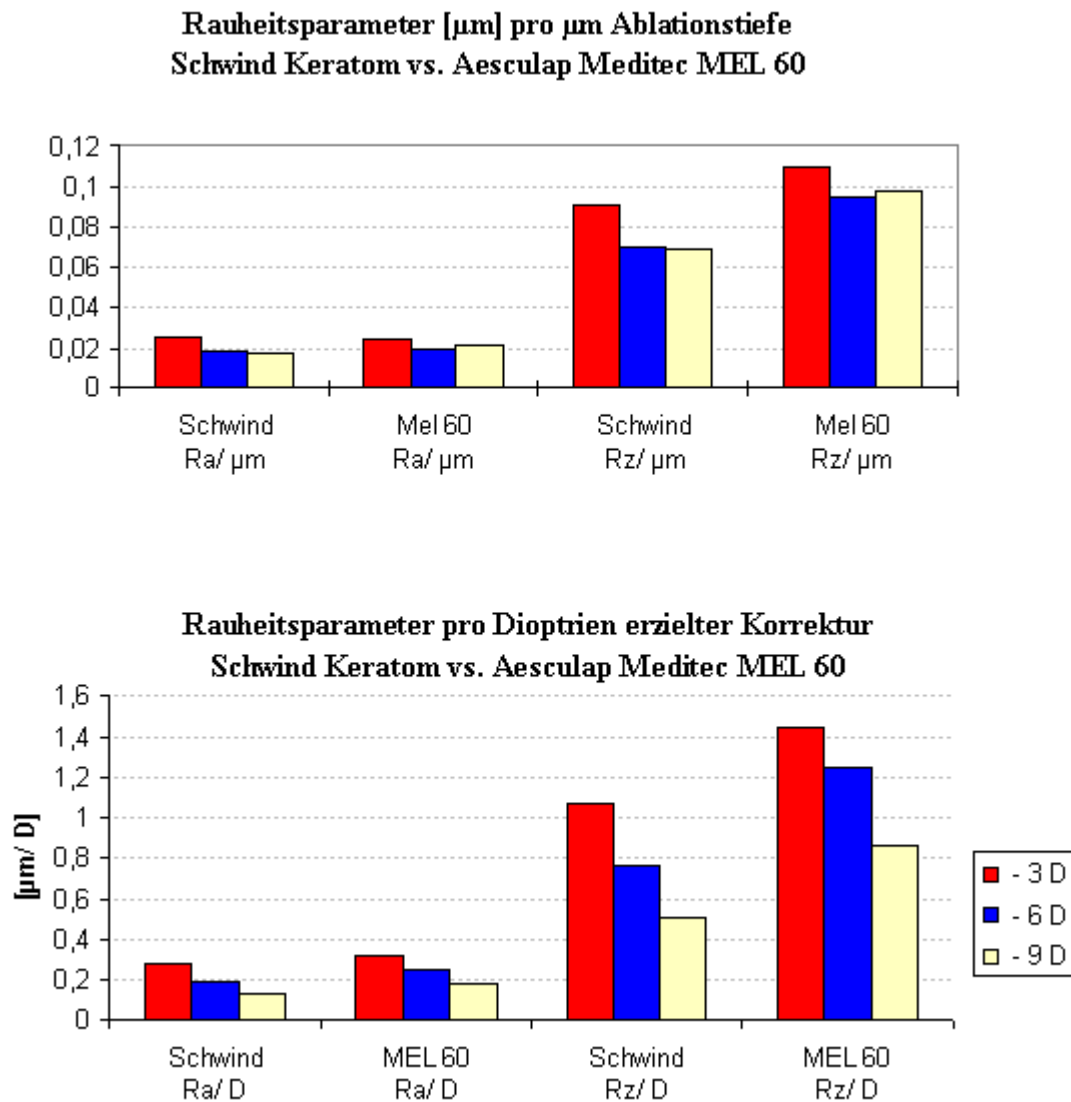


Abb. 27: Gegenüberstellung der Rauheit Ra und Zehnpunkthöhe Rz pro μm Ablationstiefe (oben) und pro korrigierter Dioptrie für das Schwind Keratom und den Meditec Excimer Laser

5 Diskussion

Refraktive Eingriffe sind funktionelle Eingriffe mit dem Ziel, die Brechkraft fehlsichtiger Augen so auszugleichen, dass auf eine Brille oder Kontaktlinse verzichtet werden kann. Die photorefraktive Keratektomie zur Korrektur der geringen bis moderaten Myopie gilt als wissenschaftlich anerkanntes Verfahren und ist wegen ihrer Präzision und vergleichsweise geringen Komplikationsrate anderen Verfahren überlegen. Seit ihrer Einführung Anfang der 90er Jahre hat die PRK weltweit erheblich an Bedeutung gewonnen.

Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, den Einfluß der Laserstrahlformung und Laserstrahlführung auf das Hornhautprofil, seine Brechkraft und seine Mikrostruktur einzuschätzen.

5.1 Abtragung von Hornhautgewebe

Die Korrektur der Myopie mit dem Excimer Laser erfolgt durch einen von zentral nach peripher auslaufenden Gewebeabtrag, so dass der Hornhautradius analog zur Kontaktlinse vergrößert wird und damit die Brechkraft der Hornhaut sinkt. Die Berechnungsgrundlage der pro Dioptrien notwendigen zentralen Abtragtiefe bei gegebenem Durchmesser der optischen Zone, leitete Munnerlyn 1988 rechnerisch her [76]. Die direkte Vermessung der Hornhautradien während der PRK und die Einschätzung der Refraktionsänderung unmittelbar danach ist zur Zeit nicht zuverlässig möglich.

5.2 Kalibration des Lasers

Um eine präzise, stabile und reproduzierbare Refraktionsänderung zu erzielen, muß der Laserstrahl kalibriert werden. Dabei muß entsprechend der angestrebten Korrektur die Verteilung der Impulsenergie über der Oberfläche der optischen Zone überprüft werden. Diese Parameter sind abhängig vom Laserstrahlformungs- und Laserstrahlführungssystem und gewöhnlich in die Software integriert. Da der unmittelbar erzielte Effekt der Brechkraftänderung am biologischen Objekt nicht direkt meßbar ist, können ersatzweise verschiedene Korrekturen an PMMA Plättchen simuliert werden. Der erreichte Effekt kann mit einem Lensometer überprüft und ggf. die Laserparameter w.z.B. Intensität, Frequenz, etc. angepaßt werden. Die Abtragsrate des polymeren, homogenen PMMA Materials unterscheidet

sich aber von der Ablationsrate der wasserhaltigen und in ihrer Zusammensetzung heterogenen Hornhaut. Es wurden daher verschiedene Versuche unternommen, beide Abtragraten miteinander zu korrelieren. Shen et al hat durch Perforationsversuche an PMMA und an humanen Hornhäuten eine entsprechende Korrelation abgeleitet [99]. Bachmann et al. [3] behandelte im Experiment nur eine Hornhauthälfte und maß nach Anfertigung eines Silikonabdrucks mit dem UBM Microfocus direkt die Abtragtiefe im Vergleich zur unbehandelten Seite. Beide Methoden sind wegen des hohen Aufwandes im Alltag wenig praktikabel, bieten aber die Möglichkeit, das eigene Lasersystem am biologischen Objekt zu kalibrieren.

Neben der exakten Korrektur ist ein homogener Laserstrahl Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung. Inhomogene Laserstrahlen führen zu irregulärer Ablation der stromalen Oberfläche und können das refraktive Ergebnis erheblich beeinflussen. Die Abtragsrate und Homogenität der Ablation werden üblicherweise vor jeder Behandlung durch Perforation standardisierter Gelatineplättchen (Schwind) oder Metallfolien (Technolas Kerakor, Meditec Mel60) überprüft. Es werden außerdem verschiedene Systeme angeboten, die die Homogenität nach dem Vorbild der Hornhauttopographie überprüfen und kalibrieren [36].

5.3 Bestimmung des Hornhautprofils

Das refraktive Ergebnis ist erst nach Schluß des Epithels mit den klassischen Verfahren der Hornhauttopographie einzuschätzen [14, 43, 44, 47, 64]. Es unterliegt im epithelialen und stromalen Wundheilungsprozeß vielfältigen Einflüssen, die die Hornhautradien und –brechkräfte teilweise erheblich modifizieren können. Methoden, die schon während der Behandlung die Auswirkung der Einzelimpulse auf die Refraktionsänderung messen, befinden sich in der experimentellen Erprobungsphase und stehen im klinischen Alltag noch nicht zur Verfügung.

Mit zunehmender Abtragtiefe ändert sich die Mikrostruktur der stromalen Oberfläche. Die Rauheit und damit die Streuung projizierten Lichts nimmt zu, so dass aus der Analyse des Streulichts auf die Abtragtiefe und Verteilung der Impulsenergie geschlossen werden könnte. Rauheitsunterschiede zwischen den angewandten Laserstrahlformungssystemen, wie sie bei dieser Untersuchung mit dem Schwind Keratom und dem Aesculap Meditec MEL60 Laser beobachtet

wurden, bleiben in diesem Fall zunächst unberücksichtigt.

Eine weitere vielversprechende Methode der direkten Messung besteht in der Projektion und Detektion strukturierter Muster auf der stromalen Oberfläche [90].

Die hier verwendete Methode der Hornhautradiusbestimmung geht von der Annahme aus, dass alle untersuchten Augen die Grundgesamtheit repräsentieren, von denen 10 unbehandelt als Kontrollgruppe fungierten, während alle anderen einen zusätzlichen Behandlungseffekt aufwiesen. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurden errechnet. Ein direkter Vergleich der Radien vor und nach der Behandlung eines jeden Auges wäre methodisch nur unter großem Aufwand möglich gewesen.

An jedes zentrale Hornhautprofil wurde eine ideale sphärische Funktion angepaßt, der entsprechende Radius bestimmt und auf den Radius der Kontrollgruppe bezogen. Förster et al. berechneten beide Parameter direkt an der bovinen Hornhaut mit dem UBM Microfocus Meßgerät [29]. Sie rekonstruierten das Profil der unbehandelten Hornhaut aus zwei 5 mm Segmenten der nicht behandelten Randzone. An das behandelte, zentrale Profil wurde ebenfalls eine Kreisfunktion angepaßt. Der Höhenunterschied zwischen beiden Profilen wurde als Abtragtiefe angesehen und Abweichungen von der Idealform erfaßt. Die Verwendung der bovinen Hornhaut erwies sich diesbezüglich als vorteilhaft, weil auf Grund der geringen Krümmung auch die Randbereiche noch im Meßbereich von $\pm 500 \mu\text{m}$ des UBM Microfocus Sensors lagen. Hornhäute vom Rind, vom Schwein und des Menschen unterscheiden sich erheblich in ihren geometrischen Dimensionen. Die Hornhaut des Schweins ist stärker gekrümmt, so dass die Peripherie bei einem Behandlungsdurchmesser von 6 mm außerhalb des Meßbereichs des Sensors lag und nicht erfaßt werden konnte. Das Modell der Schweinehornhaut bietet aber den Vorteil, den Dimensionen der humanen Hornhaut, in Bezug auf Krümmung und Konsistenz ähnlicher zu sein.

Die gewonnenen Meßergebnisse lassen sich sowohl am Schwind Keratom, als auch am Aesculap Meditec Mel60 Laser, mit dem verwendeten Silikonabgußverfahren reproduzieren und evaluieren [1, 3, 4, 5].

5.4 Refraktionsänderung

Die erzeugte Korrektur nach der PRK mit dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser, lag durchschnittlich mit einer Abweichung von ± 0.5 D, im Bereich der angestrebten Korrektur, wobei die Reduktion des Ablationsdurchmessers auf 5 mm, bei gleicher Ablationstiefe, die Präzision erhöhte.

Beide Laser induzierten in der -3 D PRK Gruppe eine Überkorrektur von annähernd einer halben Dioptrie (0.4 D Meditec und 0.5 D Schwind). Während beim Meditec Laser die Überkorrektur mit steigender Ablationstiefe weiter zunimmt (0.75 D bei -6 D), wird die Zielrefraktion mit dem Schwind Keratom bei -6 D und -9 D mit 0.2 D und 0.6 D unterschritten.

Die Ganzfeldablation des Schwind Keratoms über der Bandmaske erzeugte mit dem Meditec Laser vergleichbare Brechkraftänderungen. Bei zusätzlicher Applikation zentraler Impulsserien beim Schwind Keratom zur Prävention zentraler Profilkuppen nahm die Präzision mit einer durchschnittlichen Überkorrektur von 0.7 D ab. Zusätzliche Impulsserien mit dem Meditec Laser zur Glättung der Oberfläche, hatten keinen Einfluß auf das Hornhautprofil und die Refraktion.

Die im ersten postoperativen Monat beobachteten Überkorrekturen von 0.5-0.8 D, können sowohl durch laserbedingte Profilabweichungen, als auch durch die epithelialen und stromalen Wundheilungsprozesse erklärt werden [19, 23, 26]. Pachymetrische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Hornhautdicke, sowohl durch Dickenzunahme des Epithels, als auch durch Akkumulation extrazellulärer Matrix im vorderen Stroma zunimmt und sowohl die anfängliche Hyperopiesierung, als auch die nachfolgend einsetzende Regression bedingen [19]. Sabetti et al. erklären die Regression durch Änderung des Brechungsindex in Folge der Akkumulation extrazellulärer Matrix im anterioren Stroma [85].

Die Ablation mit spaltförmigen Laserimpulsen des Meditec Lasers, die über die limbusfixierte, sich progressiv schließende Irisblende geführt wurden, erzeugte ein reproduzierbares, sphärisches Hornhautprofil, das mit dem der epithelfreien, unbehandelten Kontrollgruppe vergleichbar und mit dem Idealprofil nahezu identisch war. Deshalb können die erhobenen Meßwerte als valide angesehen werden.

Die Ergebnisse früherer klinischer Studien mit dem Meditec MEL 60 Laser zeigen, dass gering- bis mittelgradige Myopien bis zu -6 D präzise korrigiert werden können. Dabei lagen 96% der behandelten Augen nach 3, 85% nach 6 und noch 80% nach 18 Monaten im Bereich von ± 1 Dioptrien, während höhergradig korrigierte Myopien über -6 D im Rahmen der Wundheilung und Regression erhebliche Brechkraftschwankungen aufwiesen [19, 23, 26, 98].

In großen Studien lagen unabhängig vom Lasersystem (VISX, Summit, Technolas) 60 bis 88% der bis zu -6 Dioptrien behandelten Augen noch nach 36 Monaten, mit einer Refraktion von ± 1 D, innerhalb des angestrebten Bereiches. Dagegen erreichten höhergradig korrigierte Myopien nur bis zu 50% nach 6 und 42% nach 12 Monaten die Emmetropie mit einer Toleranz von ± 1 D. 83 % hatten eine unkorrigierte Sehschärfe von 0.5 oder besser [9, 15, 27, 38, 39, 48, 50, 52, 63, 68, 85].

Zunehmende Verbesserung der Qualitätsstandards in Bezug auf Impulsstabilität, Homogenisation des Laserstrahles, optimierte computergesteuerte Laserstrahlführung, wie beispielsweise fleckförmige Abtastsysteme („flying spot“ Systeme) (Meditec MEL70, Chiron Technolas Kerakor 217, Schwind Eseris) und Laserstrahlzentriersysteme haben die Präzision weiter erhöht [81, 103].

Der Meditec Laser erzeugte in allen Korrekturstufen ein annähernd sphärisches Profil. Im Gegensatz dazu wiesen die Profile aller der mit dem Schwind Laser behandelten Augen zum Teil erhebliche Profilabweichungen auf, die eine Aussage bezüglich des refraktiven Ergebnisses erschweren.

5.5 Zentrale Profilunregelmäßigkeiten („Central Islands“)

Hornhauttopographische Studien ergaben, dass die Symmetrie der Hornhaut, gemessen als Oberflächenregularität und -irregularität, nach PRK höherer Korrekturen abnimmt [43, 44].

Zentrale Profilkuppen treten ausschließlich bei Excimer Lasern auf, die mit großen rechteckigen Laserimpulsen die gesamte optische Zone gleichzeitig ablädieren. Die Inzidenz schwankt in Abhängigkeit der angewandten Kriterien in der Literatur zwischen 26% und 51% [11, 59, 64]. Hohe Myopien und große Ablationsdurchmesser stellen weitere Risikofaktoren dar [65]. Inhomogene

Energieverteilungen innerhalb eines Impulses und Verunreinigungen im optischen Strahlengang können ebenfalls zu zentralen Unregelmäßigkeiten führen.

In Abb. 28 ist eine typische zentrale Profilerhebung (zentrale Insel) in der Hornhauttopographie nach PRK mit dem Schwind Keratom dargestellt. Hierbei erfolgt die Darstellung der kornealen Brechkräfte farbkodiert. In Abhängigkeit des verwendeten Maßstabes werden den Rottönen hohe und den Blautönen niedrige Brechkräfte zugeordnet. Das Ziel der Ablation besteht in der Reduktion der kornealen Brechkraft, wobei ein möglichst sphärisches Hornhautprofil entstehen soll. In Abb. 28 ragt die zentrale Profilkuppe praktisch als Insel hoher Brechkraft aus der sonst homogenen, abgeflachten blau-grünen Ablationszone mit niedrigerem Brechwert heraus.

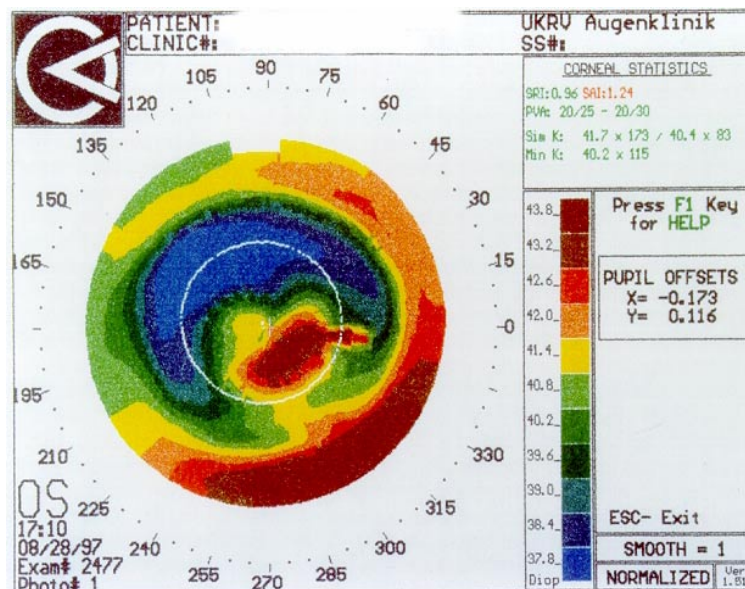


Abb. 28: Darstellung einer zentrale Profilkuppe nach - 3 D PRK mit 6mm Ablationszone mit dem Schwind Keratom im ersten postoperativen Monat

Die hier herausgearbeiteten Hornhautprofile aller Korrekturstufen spiegeln die klinischen Erfahrungen mit dem Schwind Keratom wider.

Die zentralen Profilkuppen sind unmittelbares Ergebnis der Ablation und können durch den epithelialen und stromalen Wundheilungsprozeß weiter modifiziert werden. Die Profilkuppenhöhe beträgt 0.6 - 1.5 D bei einem mittleren Durchmesser von 1.60 mm und macht durchschnittlich 20-25% der intendierten Ablationstiefe aus. Der zusätzliche Anteil der reaktiven epithelialen Hyperplasie bleibt dabei unberücksichtigt. Bezieht man aber die Gesamtprofilhöhe in die Berechnung ein, so

haben die zentralen Profilverläufe sogar eine Höhe von 1.3 - 3.0 D.

Die erhobenen Daten stimmen mit den von Förster publizierten Ergebnissen annähernd überein, wobei Unterschiede in der Methodik, des verwendeten Materials und der Bestimmung der Inselhöhen zu beachten sind [29]. Die Entwicklung von zentralen Profilkuppen ist mit der Ablationstiefe und mit dem Ablationsdurchmesser positiv korreliert. Eine Reduktion des Ablationsdurchmessers bei höherer Korrektur kann, wie hier am Beispiel der -6 und -9 D dargelegt, die Höhe einer zentralen Profilkuppe signifikant senken.

Es werden vielfältige Entstehungsmechanismen diskutiert. Eine der favorisierten Theorien wurde durch Hochgeschwindigkeitsaufnahmen während des Ablationsprozesses durch Puliafito et al. und Noack et al. belegt [78, 82]. So führt der Bruch intramolekularer Bindungen, die Absorption und Transformation überschüssiger Energie in kinetische Energie zu einer Volumenexpansion, bei der Fragmente bis 400 m/s beschleunigt werden [82]. Die entstehende Druckwelle erzeugt eine Strömung, die zu einer Konzentration der Teilchen im optischen Zentrum führt. In ca. 2 - 4 mm Höhe über dem Scheitel werden die Fragmente in Abhängigkeit ihrer Größe abgebremst und verwirbeln pilzartig [78, 82]. Es entsteht in Folge der Druckgradienten und der Temperaturunterschiede, eine thermodynamische Zirkulation, in deren Verlauf auch periphere Spaltprodukte im Zentrum akkumulieren und unter Umständen sich niederschlagen. Nachfolgende Impulse treten im Zentrum in Wechselwirkung mit den Ablationsprodukten und verlieren ihre Energie. Die Ablationsrate im Zentrum sinkt und eine zentrale Profilkuppe entsteht. Die VISX 20/20 und Summit UV Excimer Laser applizieren die Impulse großflächig über der gesamten optischen Zone, während mit dem VISX Laser in bis zu 17% über zentrale Profilkuppen berichtet wurde, traten im Widerspruch zur Theorie beim Summit Laser, trotz höherer Ablationsfrequenz keine zentralen Profilkuppen auf [68].

Eine andere Hypothese diskutiert intrastromale Schockwellen, die Wasserverschiebungen innerhalb der Hornhaut induzieren. Hierbei sollen insbesondere in Randbereichen, also an den Kanten der Blenden, durch die Volumenexpansion photoakustische Schockwellen entstehen und sich nach zentral und peripher fortpflanzen. Intrastromales Wasser akkumuliert im optischen Zentrum

und der Peripherie und führt zu einer inhomogenen Hydrations- und Ablationsrate. [25, 49, 102].

Die hier beschriebenen Profilerhebungen und parazentralen Vertiefungen können sowohl durch die Pilz-, als auch durch die Schockwellentheorie erklärt werden. Die parazentrale Region wird einerseits nicht durch die Ablationsproduktwolke verdeckt, so dass die Impulse praktisch ungehindert durchtreten können. Andererseits erscheint es auch vorstellbar, dass diese Region weniger stark hydriert ist als die Peripherie und das Zentrum. Drittens könnten auch Beugungsartefakte an kleinen Blendendurchmessern zu einer Strahldivergenz mit abnehmender zentraler Ablationsrate führen.

Entsprechend den hier diskutierten zentralen Profilkuppen-Theorien wurden verschiedene Modelle zur Prävention in die Klinik eingeführt. Ansätze, die Ablationswolke durch Vakuumaspiration bzw. durch Stickstoffgebläse aus dem optischen Strahlengang zu entfernen, bestätigten teilweise die Theorie der Ablationsproduktwechselwirkung. Die Inzidenz von zentralen Profilkuppen konnte von 17 auf 11% signifikant gesenkt werden [69]. Mit Einsatz des Stickstoffgebläses waren die optischen Korrekturen aber weniger präzise. Während 92% der Augen ohne Einsatz des Gebläses den Toleranzbereich von $\pm 1D$ erreichten, lagen nur 72 % mit Stickstoffgebläse in diesem Zielbereich. Itoi et al. [45] hingegen berichtete über stärkere Unterkorrekturen bei Augen, die nicht mit dem N₂-Gebläse behandelt wurde. Die erhöhte Dehydration der stromalen Oberfläche bedingte die Zunahme der Ablationsrate, gleichzeitig nahmen subepitheliale Trübungen signifikant zu [10, 57, 58, 68].

Die Verwendung wasserdampfgesättigter Gebläse zur Prävention der stromalen Dehydration erwies sich als problematisch, weil das Aerosol in Wechselwirkung mit den Impulsen trat und die Energie reduzierte [29].

Entsprechend der Schockwellentheorie konnte in einer Serie die Inzidenz der zentralen Profilkuppen durch Entfernung zentral akkumulierender Flüssigkeit mit einem Zelloswschwamm, effizienter, ohne gesteigertes Risiko einer subepithelialen Trübung reduziert werden [29, 68].

Gottsch et al stellte in einer Pilotstudie ein Kalibrationssystem vor, mit dem die

Homogenität eines Laserstrahles besser als mit den bisher bekannten Verfahren überprüft werden konnte [36]. Durch Transformation des rechteckigen Impulsprofiles in ein Glockenprofil, konnte die Entstehung von zentralen Profilkuppen verhindert werden. Damit wurden einerseits Druckgradienten an den Randzonen der Impulse reduziert und andererseits, Impulsenergie im Zentrum konzentriert.

Der klinische Verlauf von zentralen Profilkuppen ist zum Teil nicht vorhersehbar. In vielen Fällen kommt es zur spontanen Regression innerhalb der nächsten 6 Monate durch Reorganisation der stromalen Architektur, während in anderen Fällen, die Profilkuppen persistieren und eine erneute Behandlung erfordern. Castillo et al. behandelten zentrale Profilkuppen mit einer erneuten PRK durch das Epithel hindurch präzise nach [12]. In Zusammenhang mit den hohen Ansprüchen der Patienten an den Erfolg der Behandlung, scheint eine Wartezeit von 6 Monaten und ggf. Nachbehandlungen mit dem Laser wenig akzeptabel.

Um die Inzidenz zentraler Profilkuppen zu reduzieren, kann, wie oben beschrieben, entweder das Energieprofil verändert, oder zusätzlich zentrale Impulsserien appliziert werden. Diese können einerseits nach Beendigung der PRK im Zentrum entstandene Profilkuppen abtragen oder erzeugen vor den refraktiv wirksamen Impulsen eine zentrale Mulde, die durch die entstehende Profilkuppe ausgefüllt wird [67]. In die Software des Schwind Keratoms ist ein Programm integriert, dass den Bereich der zu erwartenden Profilkuppe mit einem Durchmesser von 25% der Gesamtzone, zu 100% der intendierten Korrektur behandelt. Förster et al. konnten damit die Höhe der zentralen Profilkuppe am Modell der Rinderhornhaut statistisch signifikant senken [29]. In der hier durchgeführten Untersuchung konnte die Profilkuppenhöhe ebenfalls signifikant gesenkt werden. Der klinische Effekt blieb jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück, da die Impulsserie des ACI Programmes den gleichen Wechselwirkungsbeziehungen wie die refraktiv wirksamen Impulsserien unterliegt. Die über das Idealprofil herausragende Profilkuppe wird lediglich abgesenkt, gleichzeitig aber eine parazentrale Profilvertiefung erzeugt. Insgesamt wird das Profil durch die Impulse des ACI 100% Programmes unter die Mittellinie verlagert. Im Endeffekt bleibt die Gesamtprofilhöhe unverändert. Es wurde ein Durchmesser der zentralen Profilunregelmäßigkeiten (zentrale Inseln) von 1.65 mm für 6mm-Ablationszonen und 1.42 mm für 5mm-

Zonen gemessen. Die Außengrenzen werden somit vom ACI Programm in der 6mm-Zone mit einem Durchmesser von 1.5 mm, das entspricht 25% der Ablationszone, und bei 5mm-Ablationszonen mit 1.25 mm Durchmesser nicht erfaßt. Ob eine Vergrößerung des Durchmessers der ACI Impulsserie zu einer weiteren signifikanten Reduktion führt, müßte überprüft werden. Legt man die gemessenen Profilkuppenhöhen nach Ablation ohne ACI Programm und die entsprechenden Durchmesser zu Grunde, so hätten die Profilkuppen nach -3 D, -6 D und -9 D PRK eine Brechkraft von 8 D, 17 D bzw. 22.25 D [76]. Die Brechwerte der ACI100% Profilkuppenhöhen betragen 8 D, 16.5 D und 19 D. Demnach müßte theoretisch ein ACI Programm von 260% Überkorrektur mit einem Durchmesser der Ablationszone von 25-30% des Gesamtdurchmessers der optischen Zone betragen.

Im Gegensatz zu den Ganzfeldlasern, traten bei dem Meditec Mel 60 Laser, keine zentralen Profilunregelmäßigkeiten auf. Die Ablationsprodukt- und Impulsinteraktionen werden durch zwei Mechanismen am Meditec Laser verhindert. Die limbusaufgesetzte Maske verfügt über eine Absaugvorrichtung, die die Ablationsprodukte aus dem Strahlengang entfernt. Zweitens erfolgt die Ablation der verschiedenen Areale durch den 2 mm Abtastmechanismus zeitlich versetzt, so dass die Ablationsproduktwolke bereits verflogen ist, wenn neue Impulse in diesem Gebiet eintreffen.

5.6 Beurteilung der Oberflächenrauheit

Die zentrale Rauheit der stromalen Oberfläche steigt mit der Ablationstiefe, d.h. je höher die Korrektur bei gleichem Durchmesser der optischen Zone ist, desto stärker nimmt die Rauheit der kornealen Oberfläche zu. Reduziert man gleichzeitig den Ablationsdurchmesser, so kann die Rauheitsinduktion mit steigender Korrektur verringert werden. Es besteht offenbar kein linearer Zusammenhang zwischen der induzierten Rauheit des optischen Zentrums und der angestrebten Korrektur bzw. der Ablationstiefe. Betrachtet man den arithmetischen Mittenrauhwert für sich allein und bezieht ihn auf die Ablationstiefe, so induzieren beide Laserstrahlformungssysteme ähnliche Rauheiten. Die Rauheit wäre dann bei dem Meditec Laser größer wegen der größeren Ablationstiefe bei gleicher Korrektur. Betrachtet man aber gleichzeitig die die Profilunregelmäßigkeiten beschreibenden Parameter, so stellt sich eindeutig heraus, dass die Ablation über die limbusfixierte,

handgehaltene Irismaske mit Absaugvorrichtung, über die ein spaltförmiger Laserimpuls geführt wird, eine deutlich stärkere Rauheit der kornealen Oberfläche erzeugt. Der Erfolg der PRK in Bezug auf das refraktive Ergebnis, hängt aber wesentlich von den Eigenschaften der ablatierten Oberfläche ab. Ziel ist es, eine möglichst glatte Oberfläche zu erzeugen, um die Wundheilungsaktivität zu minimieren.

Es befinden sich verschiedene Laserstrahlführungs- und Laserstrahlformungssysteme im klinischen Einsatz, bei denen die Oberfläche durch die Homogenität des Laserstrahls und der verwendeten Laserstrahlformungs- und -führungssysteme determiniert wird, wie beispielsweise die Applikation großflächiger Laserimpulse, pendelnde oder rotierende spaltförmige Impulse, computergesteuerte, über die Oberfläche geführte, kleinflächige Impulse und die Verwendung ablatierbarer Masken [12, 40, 41, 70, 77, 89]. Die Blendenform übt einen wesentlichen Einfluß auf die Qualität der Hornhautoberfläche aus. Es kommen verschiedene Blendensysteme zum Einsatz, z. B. Irisblenden, Lochbandblenden, fraktale und ablatierbare Masken. Die Reihenfolge und Schrittweite der verwendeten Blenden, sowie deren Kantenprofile, hinterlassen für jedes System ein spezifisches Ablationsmuster auf der stromalen Oberfläche. Unterschiede in der Reihenfolge der Anwendung der verschiedenen Blendendurchmesser kann die Hornhautoberfläche beeinflussen. So führt das sich schließende Irisdiaphragma zu einer rauheren stromalen Oberfläche, als eine sich öffnende Maske, weil Folgeimpulse die Kante des vorherigen Blendendurchmessers nicht glätten kann [100].

Wie bei jeder Verletzung der epithelialen Oberfläche, die über die Basalmembran hinaus geht, werden Wundheilungsprozesse initiiert, die mit einer Defektheilung, also Narbenbildung einhergehen. Das Ausmaß der Narbenbildung wird im wesentlichen durch die Defekttiefe im entsprechenden Milieu determiniert. Im Gegensatz zu Defektheilungen an anderen Orten des Körpers, nimmt das avaskuläre Hornhautstroma eine Sonderstellung ein.

Rauheitsparameter charakterisieren die Beschaffenheit der stromalen Oberfläche und ermöglichen, neben den morphologischen Details, vor allem eine quantitative Analyse. Sie stellen somit einen wesentlichen Qualitätsparameter der Ablation dar.

Es wird allgemein angenommen, dass die Profilspitzen und -täler durch den Reepithelialisationsprozeß ausgeglichen werden. Dennoch kann die regenerations epitheliale Hyperplasie bei der Entstehung von zentralen Profilkuppen, irregulären Astigmatismen und myoper Regression beitragen [32, 33].

5.7 Beeinflussung der Oberflächenrauheit

5.7.1 Epithel der Hornhaut

Das Verhältnis zwischen Zehnpunkthöhe und normaler epithelialer Dicke von 50-100 µm schwankt zwischen 4 und 7% für das Schwind Keratom und zwischen 5 und 11% für den Aesculap Meditec Mel 60 Laser. Es hat sich gezeigt, dass die epitheliale Hyperplasie direkt von der Ablationstiefe abhängig ist und daher potentiell durch die Rauheit der stromalen Oberfläche moduliert wird. Gauthier et al. [32] korrelierten die Epitheldicke nach der PRK mit dem Ausmaß der myopen Regression und stellten fest, dass die Epitheldicke bis zu 27 Monate nach der PRK mit dem Summit Laser, um durchschnittlich 24 % angestiegen war. Ihrem Modell zu Folge, führte jede 18 µm zusätzliche Schichtdicke zu einer Regression von 1 D [32]. Im Gegensatz dazu war die Epitheldicke nach PRK mit dem VISX Laser um 7 % dünner als in der Kontrollgruppe unbehandelter Augen [32, 33]. In einer PRK Studie von Hamberg-Nystrom et al mit beiden Lasern konnte zwar der signifikante Unterschied zwischen beiden Lasern nicht bestätigt werden, doch lag die Epitheldicke mit 60 bzw. 66 µm weit über den von Gauthier angegebenen Werten [39,74].

Die gesamte epitheliale Zellmasse und die Anzahl der Zellschichten nehmen zu. Der „xyz-Hypothese“ von Thoft et al. nach zu urteilen, stellt sich das Gleichgewicht zwischen Proliferation der limbalen und basalen Zellen, Migration, funktioneller Differenzierung und Desquamation an der Oberfläche auf ein neues Niveau ein [2, 105]. Die epitheliale Regeneration erfolgt im engen Zusammenspiel mit der stromalen Wundheilung und ist durch das Ausmaß der stromalen Traumatisierung, also der Ablationstiefe und Rauheit der Oberfläche bestimmt. Der Verlust der Basalmembran und damit der Leitschiene für die Reepithelialisierung und des Aufbaus eines neuen epithelialen Verbandes mit Hemidesmosomen und Verschlußkontakten (tight junctions), kann als ein wesentlicher Faktor angesehen werden. Im Vergleich zur manuell durchgeführten lamellären Keratotomie, war die

Reepithelialisation nach der PRK, wegen der glatteren Oberfläche im Tierexperiment, beschleunigt [86]. Diese Ergebnisse verdeutlichen den Einfluß der stromalen Oberflächeneigenschaften in Bezug auf die Wundheilung und heben die Excimer Laser PRK in Bezug auf andere Verfahren hervor. Kim [53] konnte an einer Studie der epithelialen Barrierefunktion zeigen, dass die strukturelle Integrität noch lange nach Schluß des Epithels, in Abhängigkeit der Ablationstiefe, und damit der Rauheit nicht vollständig gewährleistet ist. Die epitheliale Hyperplasie modifiziert in ihrem Verlauf das korneale Profil und trägt, wie oben bereits erwähnt wurde, zur myopen Regression bei, wobei die Regression um so stärker ausgeprägt ist, je höher korrigiert, also je tiefer und damit rauher ablatiert wurde. Andererseits kann die epitheliale Regeneration kleinere Unregelmäßigkeiten der stromalen Oberfläche, insbesondere Rauheitsunterschiede ausgleichen [56].

Im Gegensatz zur stromalen Wundreaktion, bewirkt die epitheliale Hyperplasie in der Regel nur die Regression, ohne die korrigierte Sehschärfe zu beeinflussen, wenn irreguläre Astigmatismen und zentrale Profilkuppen vernachlässigt werden [18]. Es sind eine Reihe von Wundheilungsmediatoren, w.z.B. Integrin, Laminin, Fibronectin, Kollagen IV, isoliert worden, die die Interaktion zwischen epithelialer Reorganisation und stromaler Wundheilung widerspiegeln [16, 30, 61, 62, 111].

5.7.2 Hornhautstroma

Die stromale Reaktion kann sowohl eine subepitheliale Trübung als auch eine ausgeprägte Vernarbung erzeugen. Dieser Prozeß ist ebenfalls eine Funktion der stromalen Traumatisierung und damit abhängig von der Rauheit der Oberfläche. Während im Rahmen der Defektheilung einerseits, die Apoptose, d.h. der programmierte Zelltod, anteriorer Keratozyten induziert wird, wandern andererseits chemotaktisch angelockte Leukozyten in das vordere Stroma ein, transformieren zu Fibroblasten und synthetisieren extrazelluläre Matrix, die die Profiltäler ausfüllen, ein Phänomen, das als fibröse Metaplasie bezeichnet wird [16, 30, 61, 62, 111]. Die subepithelialen Trübungen treten klinisch in der Regel nach 4 Wochen auf. Lipschitz et al. [65] beschrieben bei ca. 2% von 1000 Patienten das erstmalige Auftreten dieser kornealen Trübung nach 4 Monaten. Die Genese dieser Entität bleibt unklar. Die Zusammensetzung und strukturelle Ausrichtung der neusynthetisierten Matrix weicht vom normalen stromalen Gewebe zum Teil erheblich ab, so dass der

Brechungsindex steigt und durchtretende Lichtstrahlen verstärkt streuen. Die Folge ist einerseits die myope Regression, die Abnahme der Kontrastsensitivität, erhöhtes Blendungsempfinden und sogar der Verlust der korrigierten Sehschärfe.

In den Studien von Dausch, Ehlers und Ditzen [19, 23, 26] waren nach PRK mit dem MEL 60 Laser bei 90% der Patienten geringgradige subepitheliale Trübungen festzustellen, die ohne Einfluß auf die Sehschärfe blieben, während 8 % mittelgradige und 2 % dichte, konfluierende Trübungen aufwiesen, die zu einem Verlust von mehr als 2 Zeilen der korrigierten Sehschärfe führte. Bei diesen Patienten wurden hohe Myopien von 8-14D korrigiert.

Die Inzidenz subepithelialer Trübungen ist mit der Ablationstiefe und dem Ablationsdurchmesser positiv korreliert. Die Reduktion des Ablationsdurchmessers von 6 auf 5 mm, bei der Korrektur von - 6 und -9 D, erzeugte allerdings vergleichbare Rauheitsparameter. Die individuelle Pupillenweite stellt einen Risikofaktor für die Entstehung monokularer Doppelbilder in der Dunkelheit dar. In Abhängigkeit dieser Variablen könnte die Reduktion des Ablationsdurchmessers selbst bei höheren Korrekturen, die Inzidenz der subepithelialen Trübungen und der Regression senken. Es ist allgemein anerkannt, dass eine Reduktion des Durchmessers auf Werte kleiner als 5 mm, wegen der oben angeführten Problematik, nicht erfolgen sollte.

5.7.3 Laserimpulswechselwirkungen

In dieser Arbeit konnte die stromale Rauheit durch Applikation zusätzlicher Glättungsimpulse um durchschnittlich 50%, bei einer Korrektur von -6 D mit dem Meditec Laser reduziert werden. Ob damit die Regression und Inzidenz subepithelialer Trübungen vermindert wird, bleibt klinischen Studien vorbehalten.

Es hat sich im Rahmen dieser Untersuchung herausgestellt, dass die gleichzeitige Ablation mit Impulsen der Größe der gesamten optischen Zone (Schwind Keratom), eine im Durchschnitt bis zu 50 % glattere stromale Oberfläche, im Vergleich zur Ablation mit dem spaltförmig geführten Laserimpulsen des Aesculap Meditec Mel 60 Lasers erzeugt. Eine Ursache für den Unterschied könnte in der oben bereits ausgeführten Pilztheorie liegen, d.h. in der Energieabsorption durch empor geschleuderte Fragmente und deren potentieller Niederschlag im optischen

Zentrum. Dabei sinken sowohl die Ablations- und auch die Rauheitsinduktionsrate gegenüber einer „ungehinderten“ Impuls-Gewebe-Wechselwirkung [78, 82]. Beim Meditec Laser werden im Gegensatz zur großflächigen Ablation des Schwind Keratoms zeitlich versetzt nur kleine Areale der optischen Zone behandelt und somit eine Impuls-Ablationsprodukt-Wechselwirkung verhindert. Durch die ständige Entfernung der Debris aus dem Strahlengang wird dieser Effekt noch verstärkt. Andererseits besitzt der Meditec Mel 60 Laser keinen Laserstrahlhomogenisator, der schwankende Impulsenergien gleichmäßig über den gesamten Querschnitt der Impulsserie oder über die optische Zone verteilt, so daß Irregularitäten der Oberfläche auftreten können. Das Schwind Keratom verfügt über einen prismatischen, rotierenden Homogenisator der zu der glatten Oberfläche beiträgt.

Die Rauheitsunterschiede zwischen beiden hier getesteten Lasern beruhen unter anderem auch darauf, dass oberflächliche stromale Schichten stärker durch die in die Maske des Meditec Lasers integrierte Absaugvorrichtung dehydrieren. Daraus würde eine Zunahme der Ablationsrate resultieren. Im Gegensatz dazu führte eine potentielle intrastromale Wasserverschiebung in Folge photoakustischer Schockwellen beim Schwind Keratom zu einer lokalen Reduktion der Ablationsrate [24]. Es bleibt zu vermuten, dass die Evaporation und damit die Dehydration während des Ablationsprozesses durch die unmittelbar an der Oberfläche auftretende Wolke der Ablationsprodukte blockiert wird.

Die Beobachtung, dass die Rauheitsinduktion pro μm Ablationstiefe mit steigender Abtragtiefe sinkt, könnte mit einem Hydrationsgradienten innerhalb der stromalen Schichten erklärt werden. Sicherlich spielen die Zeitspanne zwischen Epithelentfernung, Zentrierung des Lasers und Beginn der Ablation und auch die Methode der Ablation eine wichtige Rolle.

Neben der Schrittweite hat die Steuerung der Blenden einen großen Einfluß auf die Rauheit der stromalen Oberfläche. Die sich progressiv verengende Irisblende des Meditec Lasers erzeugt auch deshalb rauhere Oberflächen, weil die im Stroma erzeugten Blendenkanten früherer Strahldurchgänge nicht geglättet werden können [100]. Im Gegensatz dazu erfolgt die Steuerung des Durchmessers der Ablationszone am Schwind Keratom mechanisch durch ein Blendenband mit unterschiedlichen Durchmessern und optisch durch Fokussierung/ Defokussierung

des Laserstrahls. Die Schrittweite der Blendendurchmesser ist im Vergleich zur Irismaske des MEL 60 Lasers deutlich größer. Außerdem erfolgt die Ablation progressiv zentrifugal, so dass eine Kantenglättung der vorangegangenen Impulse gewährleistet ist. Außerdem ist das Blendenband weit proximal in den Strahlengang integriert, so dass auch Beugungserscheinungen an kleinen Blendendurchmessern stromale „Kanten“ glätten können. Diese Effekte wären an der unmittelbar über dem Hornhautscheitel positionierten Irismaske nicht wirksam.

5.7.4 Weitere Faktoren

Die morphologische Analyse der stromalen Oberfläche nach PRK unter Verwendung von Stickstoffgebläsen, wie sie beim VISX und experimentell beim Schwind Laser eingesetzt wurden, um zentrale Profilkuppen zu eliminieren, haben zu einer signifikanten Zunahme anteriorer stromaler Trübungen bis zur Narbenbildung geführt [69]. Die Rauheit der stromalen Oberfläche nahm unter Einfluß des Stickstoffgebläses signifikant zu [69]. Der Einsatz wasserdampfgesättigter Gebläse reduzierte die Rauheit, war aber immer noch signifikant größer als die Oberfläche ohne Gebläse [57]. Diese Studien unterstreichen den direkten Einfluß der Rauheitsparameter auf den stromalen Wundheilungsprozeß. Ob die Rauheit der Oberfläche nach Ablation mit dem MEL 60 Laser vergleichbar ist mit der Oberfläche des VISX Lasers mit Gebläse kann hier nicht bestimmt werden. Tatsache ist, dass die Verwendung derartiger Gebläse zu einer Zunahme der Ablationsrate führt, die mit der zunehmenden Dehydration erklärt werden kann. In die Berechnung der anzustrebende Korrektur müßte dann ein „Gebläse“-Koeffizient eingefügt werden [10, 24, 29, 57, 69]. Die signifikant erhöhte Inzidenz subepithelialer Trübungen in der Gebläsegruppe ist direkt auf die rauhere Oberfläche zurückzuführen und unterstreicht die Bedeutung der Oberflächenbeschaffenheit [54, 68].

Es liegt nahe, die Wundheilung, insbesondere die subepithelialen Trübungen und damit auch das refraktive Ergebnis pharmakologisch zu beeinflussen. Der Einsatz von lokalen Kortikosteroiden unter der Vorstellung die Synthese von Entzündungsmediatoren zu supprimieren, wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert. Gartry et al. [31] konnten in einer prospektiven, doppelblinden randomisierten Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zum

Placebopräparat feststellen. Corbet et al. [18] empfehlen ebenfalls nicht den routinemäßigen Einsatz topischer Steroide. Im Gegensatz dazu, empfehlen Caubet et al. [13] die Applikation topischer Steroide wegen des erhöhten Risikos der Entwicklung subepithelialer Trübungen. In ihrer Studie an 245 Patienten lag die Inzidenz derartiger Trübungen, in Abhängigkeit der Korrektur zwischen 8% bei geringer Myopie und 38% bei -8 D. Andere Substanzen wie z.B. Aprotinin [79] hatten keine Wirkung auf die Entwicklung derartiger Trübungen, während die Applikation von Interferon alpha 2b [35] bei höheren Korrekturen diese reduzieren konnte. Die Beschaffenheit der stromalen Oberfläche nach der Excimer Laser PRK zur Korrektur der sphärischen Myopie, wird durch die Rauheitsparameter quantitativ beschrieben und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen den Lasersystemen. Die Rauheit ist positiv mit der Ablationstiefe und dem Ablationsdurchmesser korreliert. Je höher eine myope Korrektur angestrebt wird, desto rauher wird die stromale Oberfläche und damit das Risiko, dass sich eine epitheliale Hyperplasie und subepitheliale Trübung entwickelt, die ursächlich mit den klinisch beobachteten Phänomenen der myopen Regression, der Abnahme der Kontrastsehschärfe, dem Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe und monokularer Doppelbilder in Zusammenhang stehen.

Ob der Unterschied der Rauheit von durchschnittlich 50% sich in der Inzidenz der klinischen Komplikationen widerspiegelt, können nur vergleichende klinische Studien belegen. Sicher ist, dass die Vorhersagbarkeit des refraktiven Ergebnisses durch die Ablation mit dem Aesculap Meditec MEL 60 Laser besser einzuschätzen ist, als das mit zentralen Profilkuppen komplizierte Ablationsprofil des Schwind Keratoms.

6 Literaturverzeichnis

1. Alpa Sil Classic 10:1 Produktinformation - Silikon -Alpina W. Seibecke GmbH+Co.KGHauptstr.49-49a d-82008 Unterhaching, Deutschland. 1990.
2. Apple DJ, Naumann GOH. Embryologie, Anatomie und Untersuchungstechnik. Pathologie des Auges. S. 1-18. 1980. Springer Verlag, ISBN: 3-540-09209-9
3. Bachmann W, Jean B, Bende T, Seiler T, Hibst R, Thiel HJ. Silicon cast method for quantification of photoablation. J Cataract Refract Surg. 1992; 8(5):363-367
4. Bachmann W, Jean B, Bende T, Wohlrab M, Thiel HJ. Silicone replica technique and automatic confocal topometry for determination of corneal surface roughness. Ger J Ophthalmol.1993; 2(6):400-403
5. Bachmann W, Jean B, Bende T, Seiler T, Csuzda I, Thiel HJ. Silikonabgussverfahren. Grundlage zur Bestimmung von Ablations- und Heilungsparametern in vitro und in vivo. Ophthalmologe. 1993; 90(2):178-182
6. Bende T, Seiler T, Wollensak J. Side effects in excimer corneal surgery. Corneal thermal gradients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988; 226(3):277-280
7. Bennet M, Mattson L. Introduction to surface roughness and scattering. Kapitel 1-3. 1989. Optical Society of America, Washington D.C., ISBN: 1-55752-108-5
8. Binder PS, Waring GO, Arrowsmith PN, Wang C. Histopathology of traumatic corneal rupture after radial keratotomy. Arch Ophthalmol. 1988; 106(11):1584-1590
9. Brancato R, Tavola A, Carones F, Scialdone A, Gallus G, Garancini P, Fontanella G. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: results in 1165 eyes. Italian Study Group. Refract Corneal Surg. 1993; 9(2):95-104
10. Campos M, Cuevas K, Garbus J, Lee M, McDonnell PJ. Corneal wound healing after excimer laser ablation. Effects of nitrogen gas blower. Ophthalmology. 1992; 99(6):893-897
11. Carones F, Brancato R, Morico A, Venturi E, Gobbi PG. Evaluation of three different approaches to perform excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. Ophthalmic Surg Lasers. 1996; 27(5 Suppl.):458-465
12. Castillo A, Romero F, Martin-Valverde JA, Diaz-Valle D, Toledano N, Sayagues O. Management and treatment of central steep islands after excimer laser photorefractive keratectomy. J Refract Surg. 1996; 12(6):715-720
13. Caubet E. Course of subepithelial corneal haze over 18 months after photorefractive keratectomy for myopia. J Refract Corneal Surg. 1993; 9(2 Suppl.):65-70
14. Cavanaugh TB, Durrie DS, Riedel SM, Hunkeler JD, Leshner MP. Topographical analysis of the centration of excimer laser photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg. 1993; 19(Suppl.):136-143
15. Chan WK, Heng WJ, Tseng P, Balakrishnan V, Chan TK, Low CH. Photorefractive keratectomy for myopia of 6 to 12 diopters. J Refract Surg. 1995; 11(3):286-292
16. Chew SJ, Beuerman RW, Kaufman HE, McDonald MB. In vivo confocal microscopy of corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. CLAO J. 1995; 21(4):273-280
17. Colin J, Robinet A, Cochener B. Retinal detachment after clear lens extraction for high myopia: seven year follow up. Ophthalmology.1999; 106(12):2281-2284
18. Corbett MC, O'Brart DP, Marshall J. Do topical corticosteroids have a role following excimer laser photorefractive keratectomy? J Refract Surg. 1995; 11(5):380-387
19. Dausch D, Klein R, Schroder E. Photoablative, refractive keratectomy in treatment of myopia. A case study of 134 myopic eyes with 6-months follow-up. Fortschr Ophthalmol. 1991; 88(6):770-776

20. DIN 4762: Oberflächenrauheit. 1989. Beuth Verlag GmbH
21. DIN 4768: Ermittlung der Rauheitskenngrößen Ra, Rz, Rmax, mit elektrischen Tastschnittgeräten. 1990. Beuth-Verlag GmbH
22. DIN 4777: Oberflächenmeßtechnik. 1990. Beuth-Verlag GmbH
23. Ditzel K, Anschutz T, Schroder E. Photorefractive keratectomy to treat low, medium, and high myopia: a multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 1994; 20 *Suppl*:234-238
24. Dougherty PJ, Wellish KL, Maloney RK. Excimer laser ablation rate and corneal hydration. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(2):169-176
25. Durrie DS, Leshner MP, Cavanaugh TB. Classification of variable clinical response after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 1995; 11(5):341-347
26. Ehlers N, Hjortdal JO. Excimer laser refractive keratectomy for high myopia. 6-month follow-up of patients treated bilaterally. *Acta Ophthalmol Scand.* 1992; 70(5):578-586
27. Epstein D, Fagerholm P, Hamberg-Nystrom H, Tengroth B. Twenty-four-month follow-up of excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. Refractive and visual acuity results. *Ophthalmology.* 1994; 101(9):1558-1563
28. Faktorovich EG, Maloney RK, Price FW. Effect of astigmatic keratotomy on spherical equivalent: results of the Astigmatism Reduction Clinical Trial. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127(3):260-269
29. Förster W, Clemens S, Bruning S, Magnago T, Elsner C, Krueger R. Steep Central Islands after myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24(7):899-904
30. Gao J, Gelber Schwalb TA, Addeo JV, Stern ME. Apoptosis in the rabbit cornea after photorefractive keratectomy. *Cornea* 1997; 16(2):200-208
31. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg.* 1991; 7(6):420-435
32. Gauthier CA, Epstein D, Holden BA, Tengroth B, Fagerholm P, Hamberg-Nystrom H, Sievert R. Epithelial alterations following photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 1995; 11(2):113-118
33. Gauthier CA, Holden BA, Epstein D, Tengroth B, Fagerholm P, Hamberg-Nystrom H. Role of epithelial hyperplasia in regression following photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80(6):545-548
34. Geerling G, Koop N, Tungler A, Brinkmann R, Wirbelauer C, Birngruber R, Laqua H. Dioden-Laserthermokeratoplastik: Erste klinische Erfahrungen. *Ophthalmologe.* 1999; 96(5):306-311
35. Gillies MC, Garrett SK, Shina SM, Morlet N, Taylor HR. Topical interferon alpha 2b for corneal haze after excimer laser photorefractive keratectomy. The Melbourne Excimer Laser Group. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(7):891-900
36. Gottsch JD, Rencs EV, Cambier JL, Hall D, Azar DT, Stark WJ. Excimer laser calibration system. *J Refract Surg.* 1996; 12(3):401-411
37. Grady FJ. Radial keratotomy for astigmatism. *Ann Ophthalmol.* 1984; 16(10):942-944
38. Hamberg-Nystrom H, Fagerholm P, Tengroth B, Sjöholm C. Thirty-six month follow-up of excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27(5):418-420
39. Hamberg-Nystrom H, Gauthier CA, Holden BA, Epstein D, Fagerholm P, Tengroth. A comparative study of epithelial hyperplasia after PRK: Summit versus VISX in the same patient. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74(3):228-231
40. Hanna KD, Chastang JC, Pouliquen Y, Renard G, Asfar L, Waring GO. Excimer laser keratectomy for myopia with a rotating-slit delivery system. *Arch Ophthalmol.* 1988; 106(2):245-250

41. Hanna KD, Chastang JC, Asfar L, Samson J, Pouliquen Y, Waring GO. Scanning slit delivery system. *J Cataract Refract Surg.* 1989;15(4):390-396
42. Hartmann C, Rieck P, Holzkamper C, Pouliquen Y, Renard G. The intrastromal corneal ring in clinical refractive surgery: reference to results in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000; 238(6):465-471
43. Hersh PS, Shah SI, Geiger D, Holladay JT. Corneal optical irregularity after excimer laser photorefractive keratectomy. The Summit Photorefractive Keratectomy Topography Study Group. *J Cataract Refract Surg.* 1994; 22(2):197-204
44. Hersh SP, Schwartz-Goldstein BH. The summit photorefractive keratectomy study group. Corneal topography of phase III excimer laser Characterization and clinical effects. *Ophthalmology* 1995; 102(6):963-978
45. Itoi M, Ryan R, Depaolis M, Aquavella JV. Clinical effect of blowing nitrogen gas across the cornea during photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1997;13(1):69-73
46. Jimenez-Alfaro I, Benitez Del Castillo JM, Garcia-Feijoo J, Gil De Bernabe JG, Serrano De La Iglesia JM. Safety of posterior chamber phakic intraocular lenses for the correction of high myopia: Anterior segment changes after posterior chamber phakic intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 2001; 108(11):90-99
47. Johnson DA, Haight DH, Kelly SE. Reproducibility of videokeratographic digital subtraction maps after excimer laser photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1996; 103:1392-1398
48. Kaskaloglu M. Results of photorefractive keratectomy for myopia with the Technolas Keracor 116 excimer laser. *J Refract Surg.* 1996; 12(2):255-257
49. Kermani O, Lubatschowski H. Struktur und Dynamik photoakustischer Schockwellen bei der 193 nm Excimerlaserphotoablation der Hornhaut. *Fortschr Ophthalmol.* 1991; 88(6):748-753
50. Kermani O, Lubatschowski H. Excimer-Lasertherapie von Fehlsichtigkeiten, Möglichkeiten und Grenzen der Excimer Laser PRK. *Prakt.Augenheilkd.* 1994; 15:349-356
51. Kim JH, Hahn TW, Lee YC, Joo CK, Sah WJ. Photorefractive keratectomy in 202 myopic eyes: one year results. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9(2):11-16
52. Kim JH, Sah WJ, Kim MS, Lee YC, Park CK. Three-year results of photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* 1995; 11(3 Suppl.):248-52
53. Kim KS, Lee JH, Edelhauser HF. Corneal epithelial permeability after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(1):44-50
54. Klyce SD, McDonald MB. Computerized Corneal Topography of Surface Ablations with the Tomey (TMS-1), Corneal Laser Surgery. 1995 S. 93-108. Mosby, ISBN: 0-8151-7513-2
55. Kremer I, Gabbay U, Blumenthal M. One-year follow-up results of photorefractive keratectomy for low moderate and high primary astigmatism. *Ophthalmology* 1996; 103(5):741-748
56. Krueger RR, Binder PS, McDonnell PJ. The Effects of Excimer Laser Photoablation on the Cornea. Corneal Laser Surgery 1995 S.11-44 Mosby, ISBN: 0-8151-7513-2
57. Krueger RR, Campos M, Wang XW, Lee M, McDonnell PJ. Corneal surface morphology following excimer laser ablation with humidified gases. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111(8):1131-1137
58. Krueger RR, Krasinski JS, Radzewicz C, Stonecipher KG, Rowsey JJ. Photography of shock waves during excimer laser ablation of the cornea. Effect of helium gas on propagation velocity. *Cornea* 1993; 12(4):330-334
59. Krueger RR, Saedy NF, McDonnell PJ. Clinical analysis of steep central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(4):377-381
60. L'Esperance FA, Warner JW, Telfair WB, Yoder PR, Martin CA. Excimer laser instrumentation and technique for human corneal surgery. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107(1):131-139

61. Latvala T, Tervo K, Mustonen R, Tervo T. Expression of cellular fibronectin and tenascin in the rabbit cornea after excimer laser photorefractive keratectomy: a 12 month study. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79(1):65-69
62. Latvala T, Tervo K, Tervo T. Reassembly of the alpha 6 beta 4 integrin and laminin in rabbit corneal basement membrane after excimer laser surgery: a 12-month follow-up. *CLAO J.* 1995; 21(2):125-129
63. Lavery FL. Photorefractive keratectomy in 472 eyes. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9(2):98-100
64. Lin DT. Corneal topographic analysis after excimer photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 1994; 101:1432-1439
65. Lipshitz I, Loewenstein A, Varssano D, Lazar M. Late onset corneal haze after photorefractive keratectomy for moderate and high myopia. *Ophthalmology.* 1997; 104(3):369-373
66. Lu KL, Wee WR, Sakamoto T, McDonnell PJ. Comparison of in vitro antiproliferative effects of steroids and nonsteroidal antiinflammatory drugs on human keratocytes. *Cornea* 1996; 15(2):185-190
67. Machat J. Method of ophthalmological surgery. United States Patent 1997; *Appl no. 606, 504. Patent no. 5630810*
68. Maguen E, Machat J. Complications after Myopic Photorefractive Keratectomy, Primarily with the VISX Excimer Laser. *Corneal Laser Surgery.* 1995 S.143-159. Mosby, ISBN: 0-8151-7513-2
69. Maguen E, Nesburn AB, Papaioannou T, Salz JJ, Macy JI, Warren C. Effect of nitrogen flow on recovery of vision after excimer laser photorefractive keratectomy without nitrogen flow. *J Refract Corneal Surg.* 1994; 10(3):321-326
70. Maloney RK, Friedman M, Harmon T, Hayward M, Hagen K, Gailitis RP, Waring GO. A prototype erodible mask delivery system for the excimer laser. *Ophthalmology* 1993; 100(4):542-549
71. McDonald MB, Liu JC, Byrd TJ, Abdelmegeed M, Andrade HA, Klyce SD, Varnell R, Munnerlyn CR, Clapham TN, Kaufman HE. Central photorefractive keratectomy for myopia. Partially sighted and normally sighted eyes. *Ophthalmology* 1991; 98(9):1327-1337
72. McDonnell PJ, Nizam A, Lynn MJ, Waring GO. Morning-to-evening change in refraction, corneal curvature, and visual acuity 11 years after radial keratotomy in the prospective evaluation of radial keratotomy study. The PERK Study Group. *Ophthalmology* 1996; 103(2):233-239
73. Methling D. Bestimmung von Sehhilfen, Kapitel 2, S. 13-19. 1996. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, ISBN: 3 432 99912 7
74. Moller-Pedersen T, Vogel M, Li HF, Petroll WM, Cavanagh HD, Jester JV. Quantification of stromal thinning, epithelial thickness, and corneal haze after photorefractive keratectomy using in vivo confocal microscopy. *Ophthalmology* 1997; 104(3):360-368
75. Mrochen M, Meinhard FP, Semshichen V, Funk RW, Seiler T. Zur Photoablation der Hornhaut mit dem Erbium: YAG-Laser. *Ophthalmologie* 1999; 96(6):387-391
76. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1988; 14(1):46-52
77. Niles C, Culp B, Teal P. Excimer laser photorefractive keratectomy using an erodible mask to treat myopic astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(4):436-440
78. Noack J, Tonnie R, Hohla K, Birngruber R, Vogel A. Influence of ablation plume dynamics on the formation of central islands in excimer laser photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1997; 104(5):823-830
79. O'Brart DP, Lohmann CP, Klonos G, Corbett MC, Pollock WS, Kerr Muir MG, Marshall T. The effects of topical corticosteroids and plasmin inhibitors on refractive outcome, haze, and visual performance after photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, observer-masked study. *Ophthalmology* 1994; 101(9):1565-1574

80. Optisches Meßsystem Microfocus Bedienungsanleitung: UBM Meßtechnik GmbH, Ottostr. 2, 76275 Ettlingen. 1990.
81. Pallikaris I, McDonald MB, Siganos D, Klonos G, Detorakis S, Frey R, Downes R, Gauthier CA. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg.* 1996; 12(2):240-247
82. Puliafito CA, Stern D, Krueger RR, Mandel ER. High-speed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105(9):1255-1259
83. Ralph CHU, David R, Hardten Thomas D, Lindquist R, Lindstrom. Radial Keratotomy. Duane's Ophthalmology CD-ROM Edition 1998 Lippincott-Raven Publishers
84. Rosenbauer KA, Kegel BH. Abdruck-, Ausguß- und Korrosions-Methoden. Rasterelektronenmikroskopische Technik, Präparationsverfahren in der Medizin und Biologie. 1978; S. 83-88 Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISBN: 3-13-5120001-5
85. Sabetti L, Spadea L, Furcese N, Balestrazzi E. Measurement of corneal thickness by ultrasound after photorefractive keratectomy in high myopia. *J Refract Corneal Surg.* 1994; 10(2 Suppl.):211-216
86. Salz JJ, Maguen E, Nesburn AB, Warren C, Macy JI, Hofbauer JD, Papaioannou T, Berlin M. A two-year experience with excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology* 1993; 100(6):873-882
87. Salz JJ. Radial keratotomy: a different point of view. *J Cataract Refract Surg.* 1987; 13(5):574-80
88. Salz JJ, Salz MS, Salz M. Ten years experience with a conservative approach to radial keratotomy. *Refract Corneal Surg.* 1991; 7(1):12-22
89. Schröder E, Dardenne M, Neuhaus T, Tenner A. An ophthalmic excimer laser for corneal surgery. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103(2):472-473
90. Schröder St. Recent improvements of the stromal topography system and new in vitro results, www.bioshape.com. 2000
91. Schwind Keratom Bedienungsanleitung für die Versionen: Keratom I, II, III, Multiscan. S. 60 1997. Herbert Schwind GmbH & Co. KG, Mainparkstr. 6-10, 63801 Kleinostheim
92. Seiler T, Schmidt-Petersen H, Wollensak J. Complications after myopic photorefractive keratectomy, primarily with the Summit excimer laser, *Corneal Laser Surgery* 1995; S. 131-142 Mosby, ISBN: 0-8151-7513-2
93. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 1998; 14(3):312-317
94. Seiler T, Kriegerowski M, Schnoy N, Bende T. Ablation rate of human corneal epithelium and Bowman's layer with the excimerlaser (193 nm). *Refract Corneal Surg.* 1990; 6(2):99-102
95. Seiler T, Kriegerowski M, Schnoy N. Ablationsverhalten verschiedener Hornhautschichten. *Fortschr Ophthalmol.* 1990; 87:11-13
96. Seiler T, Matallana M, Bende T. Laser thermokeratoplasty by means of a pulsed holmium:YAG laser for hyperopic correction. *Refract Corneal Surg.* 1990; 6(5):335-339
97. Seiler T, Schmidt-Petersen H, Leiacker R, Steiner R, Wollensak J. Erbium:YAG laser photoablation of human cornea. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120(5):668-669
98. Seiler T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology* 1991; 98(8):1156-1163
99. Shen JH, Joos KM, Manns F, Ren Q, Fankhauser F2nd, Denham D, Soderberg PG, Parej JM. Ablation rate of PMMA and human cornea with the frequency-quintupled Nd:YAG laser(213nm), *Lasers Surg Med.* 1997; 21(2): 179-85
100. Sinbawy A, McDonnell PJ, Moreira H. Surface ultrastructure after excimer laser ablation.

- Expanding vs contracting apertures. Arch Ophthalmol. 1991; 109(11):1531-1533
101. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J, Rowland M. Prevalence of myopia in the United States. Arch Ophthalmol. 1983; 101(3):405-407
 102. Srinivasan R, Dyer PE, Braren B. Far-ultraviolet laser ablation of the cornea: photoacoustic studies. Lasers Surg Med. 1987; 6(6):514-519
 103. Strohm F, Huppertz M, Reindl M, Teiwes W. Eye Tracking requirements for refractive spot scanning surgery. WaveLight Laser Technologie GmbH, Erlangen. 1998.
 104. Swinger CA. Keratomileusis. Duane's Ophthalmology. CD-ROM Edition. Lippincott-Raven Publishers. 1998
 105. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983; 24(10):1442-1443
 106. Trokel SL. Development of the excimer laser in ophthalmology: a personal perspective. Refract Corneal Surg. 1990; 6(5):357-363
 107. Trokel SL. History and Mechanism of Action of Excimer Laser Corneal Surgery. Corneal Laser Surgery. S. 1-10. 1995. Mosby, ISBN: 0-8151-7513-2
 108. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. Am J Ophthalmol. 1983; 96(6):710-715
 109. Tutton MK, Cherry PM. Holmium:YAG laser thermokeratoplasty to correct hyperopia: two years follow-up. Ophthalmic Surg Lasers. 1996; 27(5):521-524
 110. UBM :Technische Information- Optische Oberflächenmeßstation: UBM Meßtechnik GmbH, Ottostr. 2, 76275 Ettlingen. 1990.
 111. Virtanen T, Ylatupa S, Mertaniemi P, Partanen P, Tuunanen T, Tervo T. Tear fluid cellular fibronectin levels after photorefractive keratectomy. J Refract Surg. 1995; 11(2):106-112
 112. Waring GO. Development of a system for excimer laser corneal surgery. Trans Am Ophthalmol Soc. 1989; 87:854-983
 113. Warring GO, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. Arch Ophthalmol. 1994; 112(10):1298-1308

7 Lebenslauf

Bert Müller

Paul-Zobel-Str.15
10367 Berlin

geboren am 08. Oktober 1970 in Berlin,
verheiratet seit 8.11.2000

Tel.: 55487277 privat

Tel.: 450 54180 dienstlich

Bertmueller@hotmail.com

Eltern

Mutter Gabriele Müller, geb. Teske, geb. 10.12.1949, tätig als Buchhalterin

Vater Willi Müller, geb. 19.10.1943, tätig als Bauingenieur

Ausbildung

1977 - 1987	41. Allgemeinbildende polytechnische Oberschule in Berlin – Lichtenberg; 10 Klassen – Abschluß Note "Mit Auszeichnung"
1987 - 1989	Erweiterte Oberschule "Immanuel Kant" (Abitur) in Berlin – Lichtenberg; Erlangung der Hochschulreife - Abschluß "Mit Auszeichnung"
1989 - 1990	Wehr-/Ersatzdienst in Bad Döbeln/ Cölpin als Sanitäter, Zivildienst in der Charité
1990 - 1991	Vorpraktikum, Charité HU Berlin - Augenklinik
1991 - 1997	Studium der Medizin an der Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät – Charité
1993	Erste Ärztliche Vorprüfung (Physikum) - Note "sehr gut"
1994	Erstes Staatsexamen - Note "befriedigend"
1996	Zweites Staatsexamen - Note "gut"
1997	Drittes Staatsexamen - "Note "sehr gut"
1998	Arzt im Praktikum an der Augenklinik, Charité Campus-Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin
seit 1999	Assistenzarzt an der Augenklinik, Charité Campus-Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin
Mai/Juni 2001	Lehrtätigkeit „Klinische Elektrophysiologie in der Augenheilkunde“ Aravind Eye Hospital, Madurai, Indien

Vorträge und Publikationen

- 1999 Müller B, Velhagen KH, Pleyer U. Diagnose und Therapie der Akuten Netzhautnekrose. Kurzvortrag auf der 97. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft
- 1999 Müller B, Noack T, Nordwald K, Hartmann Chr. Influence of Beam Delivery and Beam Shaping System to the Corneal Profile after Myopic Excimer Laser PRK. Vortrag auf der European Association for Vision and Eye Research
- 2000 Müller B, Velhagen KH, Pleyer U. Surgical therapy in Acute retinal necrosis syndrome. Vortrag und Sitzungsvorsitz „Surgical approaches to the diagnosis and treatment of uveitis“, VI. International Symposium on Ocular Inflammation, Istanbul, Türkei
- 2000 Müller B, Velhagen KH, Pleyer U. Akute Retinaneekrose: Analyse, Therapie und Langzeitbeobachtung. KLiMo 2000;217:1-6
- 2000 Velhagen KH, Sinha P. Müller B, Bertelmann. Klinische Erfahrungen mit F6H8 als Glaskörperersatz. Vortrag auf der Wintertagung der augenärztlichen Berlin-Brandenburgischen Gesellschaft
- 2001 Pleyer U, Müller B. Okulär vernarbendes Schleimhautpemphigoid. Ophthalmologie 2001;98:584-99
- 2001 Müller B, Velhagen KH, Pleyer U. Das Syndrom der akuten Netzhautnekrose. Vortrag auf dem Berliner Immunologieseminar für Augenärzte
- 2001 Müller B, Pleyer U, Hartmann Chr. Intravitreales Fluocinolon-Acetonid-Implantat –Neuer Therapieansatz in der Behandlung intraokularer Entzündung. Klimo 2001, 218(Suppl):2
14. Januar 2002